

HARVINAISTEN NEUROLOGISTEN SAIRAUKSIEN DIAGNOSTIIKKA

Manninen Roosa

Syventävä tutkielma

Lääketieteen tutkinto-ohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Oulun yliopisto

12/2019

Ohjaaja professori Kari Majamaa

TIIVISTELMÄ

Manninen, Roosa:

Harvinaisten neurologisten sairauksien diagnostiikka

Syväntävä tutkielma: 38 sivua

Joulukuu 2019

Tutkielman tarkoituksena oli tarkastella neurologisten harvinaissairauksien diagnostiikkaa Oulun yliopistollisen sairaalan neurologian poliklinikalla vuosina 2010-2014. Tarkasteltaviksi valittiin sekundaariset parkinsonismit ja muut tyvitumakkeiden rappeumasairaudet. Valittujen diagnoosien saaneiden potilaiden sairauskertomuksista selvitettiin potilaiden diagnostiikan ja hoidon historia. 112 tapauksen joukossa miesten osuus korostui melkein kaikissa diagnoosiryhmissä. Alkoholianamneesiin frekvenssi oli korkea malignia neuroleptisyndroomaa sekä määrittämätöntä parkinsonismia sairastaneiden keskuudessa. Muissa tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa korostui sukuanamneesi. Aineistossa potilaiden keskimääräinen ikä oireiden alkaessa oli pääsääntöisesti korkeampi kuin kirjallisuudessa, eikä tässä aineistossa näyttäytynyt Parkinson plus -oireyhtymille tyypillistä oireiden varhaista alkamisikää. Hoitoon pääsy ja diagnostinen viive venyivät pisimmäksi tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa. Kuvantamistutkimukset olivat tutkimusmenetelmistä käytetyimpiä. Eri kuvantamismenetelmien valikoituminen oli asianmukaista. Geenitestejä ja vasta-ainetutkimuksia tehtiin harvoin. Neurofysiologisia ja -psykologisia tutkimuksia oli käytetty jonkin verran diagnostiikan tukena. Tämän tutkielman perusteella Parkinson plus -oireyhtymien tunnistaminen on haastavaa sekä perusterveydenhuollon että erikoissairaanhoidon tasolla. Erityisen haastavana näyttäytyi tyvitumakkeiden rappeumasairauksien diagnostiikka. Lepovapina oli merkittävin kliininen erottava tekijä sekundaaristen parkinsonismien ja tyvitumakkeiden rappeumasairauksien välillä.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	1
2. TEOREETTINEN TAUSTA: EKSTRAPYRAMIDAALISET HÄIRIÖT JA LIIKEHÄIRIÖT	2
2.1 Ekstrapyramidaalijärjestelmä	2
2.2 Parkinsonin tauti	3
2.3 Muut parkinsonismit	8
2.3.1 Lääkkeaineparkinsonismi ja pahanlaatuinen neuroleptisyndrooma.....	9
2.3.2 Progressiivinen supranukleaarinen silmälihaspareesi (progressive supranuclear palsy, PSP).....	12
2.3.3 Muu tyvitumakkeiden rappeutumissairaus ja määrittämätön tyvitumakkeiden rappeutumissairaus	15
2.4 Lyhyesti diagnostiikassa käytetyistä apuvälineistä.....	17
2.4.1 Kuvantamistutkimukset.....	17
2.4.2 Muut tutkimukset	18
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMA	19
4. TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT.....	19
5. TULOKSET	20
5.1 Koko aineisto	20
Sekundaariset parkinsonismit ja muut tyvitumakkeiden rappeumasairaudet	20
6. POHDINTA	28
6.1 Pohdinta	28
7. KIRJALLISUUTTA	33

1. JOHDANTO

Euroopan unionin määritelmän mukaan harvinaiseksi sairaudeksi voidaan lukea sellainen sairaus, jonka esiintyvyys väestössä on enintään 5/10 000 henkilöä (EUVL 2009). Harvinaiset sairaudet ovat henkeä uhkaavia, pysyvää invaliditeettia aiheuttavia sekä kroonisia sairauksia. Useimmat niistä ovat periytyviä, mutta joukkoon kuuluu myös mm. autoimmuunitauteja, infektiosairauksia ja synnynnäisiä epämuodostumia (Euroopan yhteisöjen komissio). Harvinaiset sairaudet muodostavat väestötasolla merkittävän ongelman, sillä 27-36 miljoonaa eurooppalaista sairastaa jotain harvinaista sairautta (EUVL 2009).

Tiedon kerääminen sairauksista on haasteellista johtuen niiden suuresta määrästä. Harvinaisia sairauksia arvioidaan olevan 5000-8000, joskin luokittelu vaihtelee maittain (Mazzucato M. ym. 2014). Tämä estää kokonaiskuvan muodostamista harvinaisten sairauksien todellisesta terveydellisestä rasitteesta ja kustannuksista väestötasolla (Mazzucato M. ym. 2014). Saatavilla olevan tiedon määrä ja asiantuntijoiden vähyys sekä oman terveystilanteen puute johtaa diagnostiikan ja oikean hoidon aloituksen viivästymiseen. Euroopan komissio mainitseekin väärät diagnoosit ja diagnoosin puuttumisen tärkeimmiksi tekijöiksi, jotka haittaavat tuhansien harvinaisia sairauksia sairastavien elämänlaadun parantamista (Komission tiedonanto. 2008).

Euroopan unionin asettamiin tavoitteisiin yleisen terveystilanteen parantamisesta ja terveen eliniän lisäämisestä kuuluu myös harvinaisten sairauksien tehokkaan ja toimivan tunnistamisen, ehkäisyn, diagnosoinnin, hoidon ja tutkimuksen varmistaminen Euroopassa (Komission tiedonanto, 2008). Käytännössä tämä tarkoittaa kansallisten, eri alojen välisten toimintasuunnitelmien käyttöön ottoa ja asianmukaisten mekanismien luomista harvinaisten sairauksien määrittämistä, koodausta ja luettelointia varten. Tällä hetkellä Kansainvälisessä tautiluokitusjärjestelmässä ICD-10 on kuvattuna vain alle 250 harvinaista sairautta (Mazzucato M. ym. 2014). Korkealuokkaisten terveydenhuoltopalvelujen varmistamiseksi tarkoituksena olisi perustaa kansalliset ja alueelliset osaamiskeskukset sekä tieteellisten resurssien maksimaalisen potentiaalin hyödyntämiseksi lisätä kansainvälistä yhteistyötä (Komission tiedonanto, 2008).

Neurologisten harvinaistautien määrä on suuri. Pelkästään Orphanetista voi löytää 2099 tautia harvinaisen neurologisen oireyhtymän luokittelun alta (Orphanet 2015). Suuri

lukumäärä kuvastaa myös sitä, että harvinaisen sairauden taustalla on usein perinnöllinen tekijä, ja perinnöllisten tekijöiden joukko on hyvin monilukuinen.

Tässä tutkielmassa perehdytään Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin alueen harvinaisten ekstrapyramidaalisten neurologisten sairauksien diagnostiikkaan ja pyritään tarkastelemaan diagnostiikassa mahdollisesti tapahtuvaa viivettä.

2. TEOREETTINEN TAUSTA: EKSTRAPYRAMIDAALISET HÄIRIÖT JA LIIKEHÄIRIÖT

2.1 Ekstrapyramidaalijärjestelmä

Liike suunnitellaan keskushermostossa ja toteutetaan periferiassa liikehermojen käskyttämien lihasten toimesta. Motorinen järjestelmä voidaan jakaa karkeasti pyramidaaliseen ja ekstrapyramidaaliseen järjestelmään. Pyramidaalijärjestelmästä puhuttaessa tarkoitetaan aivokuoren motorisiin toimintoihin osallistuvia alueita ja niiltä laskeutuvia ratoja, jotka suuntaavat suoraan hermottamaan lihaksia. Pyramidaalijärjestelmä on saanut nimensä *decussatio pyramidaliksesta*, anatomisesta rakenteesta aivorungon etupinnalla, jossa 75-80% pyramidi- eli kortikospinaaliradan aksoneista risteää ennen laskeutumistaan selkäytimeen. Kortikospinaalisen radan lisäksi pyramidijärjestelmään kuuluu kortikobulbaarinen rata, jossa kulkevat aivohermojen tumakkeisiin laskeutuvat aksonit. Aivokuorelta lähteviä neuroneja kutsutaan ylemmiksi motoneuroneiksi ja selkäytimestä tai aivohermotumakkeesta lihaksia hermottamaan suuntaavat postsynaptisia neuroneita alemmiksi motoneuroneiksi. Ylemmistä motoneuroneista 31% lähtee primaariselta liikeaivokuorelta (Betzin solut), 40% parietaalilohkon alueelta ja 29% premotoriselta aivokuorelta. Laskeutuvat aksonit yhtyvät *corona radiatassa* ja laskevat posteriorisesti *capsula internassa*. Matkalla kohti selkäydintä radasta erkaantuu kollateraaleja ekstrapyramidaalijärjestelmän osiin.

Ekstrapyramidaalisiksi nimitetään kaikkia niitä muita aivokuorelta laskevia ratoja, jotka vaikuttavat epäsuorasti motoneuronien toimintaan. Näihin ratoihin lukeutuvat rubrospinaaliset, retikulospinaaliset, vestibulospinaaliset ja tektospinaaliset radat. Ekstrapyramidaalisen järjestelmän tunnetuimmat osat ovat tyvitumakkeet, joiden toiminnan häiriöistä saavat alkunsa erinäiset liikehäiriösairaudet. Tyvitumakkeisiin kuuluvat striatum (jonka *capsula interna* jakaa mediaaliseen *nucleus caudatus* ja lateraaliseen putameniiniin), *globus pallidus*, subtalaaminen tumake ja *substantia nigra* eli mustatumake. Tyvitumakkeet toimivat yhdessä pikkuaivojen kanssa muokaten

pyramidaalijärjestelmän toimintaa niin, että kehon liikkeet toteutuisivat tarkoituksenmukaisesti ja kehon asennon muutokset olisivat mielekkäitä tasapainoaseman suhteen. Tyvitumakkeet saavat viestin aikomuksesta liikkua aivokuorelta laskevia kortikospinaaliradan kollateraaleja pitkin, prosessoivat tätä tietoa ja lähettävät ”vastineensa” talamuksen ventrolateraalisten ja ventroanterioristen tumakkeiden kautta takaisin aivokuorelle; suoraan tyvitumakkeista selkäyttimeen laskeutuvat radat ovat suhteellisen merkityksettömiä.

Yksinkertaistetussa mallissa tyvitumakkeiden voidaan ajatella toimivan kuin sarjaan kytketty sähköpiiri: liikkeen toteutumisen kannalta on keskeistä, aktivoituuko tyvitumakkeissa niin kutsuttu ”suora rata” vai ”epäsuora rata”. Kumpikin reitti alkaa striatumiin kuuluvasta putamenista, joka vastaanottaa informaatiota iso-aivokuorelta ja *substantia nigra* *pars compacta*. Sensomotorisen aivokuoren glutaminerginen ja mustatumakkeen *pars compacta* tuleva dopaminerginen eksitatorinen stimulus aktivoivat suoran striatomedialisen radan. Tästä seuraa *globus pallidus* *medialis* osan inhibitoituminen ja talamuksen ventrolateraalisten ja ventroanterioristen tumakkeiden disinhibitio, eli aktiivisuuden lisääntyminen. Talamokortikaalinen aktiivisuus kiihtyy ja motorinen aktiviteetti lisääntyy. Epäsuorassa reitissä putamenista lateraaliseen *globus pallidus* *externus* projisoituvat GABAergiset eli inhiboivat neuronit aktivoituvat. Lateraalisen *globus pallidus* *externus* toiminnan vaimeneminen johtaa subtalaamisen tumakkeen aktivoitumiseen. Subtalaaminen tumake kiihdyttää medialisen *globus pallidus* *medialis* ja mustatumakkeen *pars reticularis* *medialis* toimintaa. Seuraa talamuksen inhibitio ja täten talamokortikaalisen signaalin sekä motorisen aktiivisuuden vaimeneminen. Tämän mallin mukaisesti on helppo ymmärtää, että suoran radan yliaktiivisuus johtaa hyperkinesiaan ja epäsuoran radan yliaktiivisuus taas hypokinesiaan. Todellisuudessa sarjakytkennän sijaan tyvitumake-kortikaaliakselilla toimii useita rinnakkaisia ratoja, ja tämän systeemin häiriöt manifestoituvat liikehäiriö sairauksina, joista ehkä tunnetuin on Parkinsonin tauti. (Ropper ym. 2014)

2.2 Parkinsonin tauti

Parkinsonin tauti on liikehäiriö sairaus, jonka tunnusmerkkejä ovat hypokinesia, bradykinesia, kohonnut lihasjäykkyys eli rigiditeetti, lepovapina sekä tasapaino-ongelmat (Poewe ym. 2002). Tyypillisen Parkinson-potilaan habitukseen kuuluvat ilmeettömät kasvot, levossa ilmestyvä käden vapina, etukumara ryhti ja myötäliikkeetön, laahustava

kävely, jossa askellus kiihtyy potilaan ikään kuin jahdatessa vartalon eteen siirtynyttä painopistettään (Ropper ym. 2014). Parkinsonin taudin insidenssi kasvaa iän karttuessa. Sairaus alkaa yleensä 45-70 vuoden iässä, keskimääräisen alkamisiän ollessa 60 vuotta. Suomessa arviolta 14 000 henkilöä sairastaa Parkinsonin tauti (Suomen Parkinson-liitto ry, 2017). Se on Alzheimerin taudin jälkeen yleisin neurodegeneratiivinen sairaus ja aiheuttaa merkittäviä kustannuksia terveydenhuollossa (Politis, 2014). Yhä ikääntyvässä väestössämme sairastavuuden nousu on odotettavissa, mikä tekee Parkinsonin taudista keskeisen ongelman niin perusterveydenhuollossa kuin erikoissairaanhoidossa.

Varhaiset oireet sekoitetaan usein ikääntymiseen. Puhe nopeutuu ja muuttuu hiljaisemmaksi, pehmeäksi. Selässä, niska-hartiaseudulla ja lannerangan seudussa voi olla kipuilua tai muita epämiellyttäviä sensoria tuntemuksia. Hypokinesian varhaisina merkkeinä käsien myötäliikkeet häviävät ja kasvojen ilmeikkyys vähenee (hypomimia). Silmänliikkeet hidastuvat ja räpyttelyn frekvenssi laskee normaalista 12-20 räpäytyksestä per minuutti 5-10 räpäykseen. Yhdistettynä luomiraon suurenemiseen, katse muuttuu vähitellen tuijottavaksi. Potilaalla voi olla kankeutta ja lihasheikkouden tunnetta, vaikka lihasvoimat ovat entisellään. Nukkuessa kyljen kääntäminen on vaikeaa. Potilaan istuutuessa hänen täytyy suorittaa enemmän asentoa korjaavia liikkeitä.

Motoriset oireet alkavat hitaasti ja pahenevat kuukausien tai vuosien kuluessa. Oireiden alkaessa aivoissa vallitsee jo merkittävä dopamiinivaje (60-80%) (Ebadi ja Pfeiffer 2005). Oireilu alkaa tyypillisesti asymmetrisenä yläraajoista. Ensimmäisenä ilmaantuu bradykinesia eli liikkeen hitaus. Normaalin tahdonalaisen liikkeen yhteydessä tapahtuu lihasten trifaasinen aktivaatio, joka on ehdoton edellytys hallitulle liikkeen suorittamiselle. Ensimmäisessä faasissa agonistilihaksessa on aktiivisuuspiikki: tämän supistuksen voimakkuus määrittää liikelaajuuden sekä liikkeen vauhdin. Toisessa faasissa tapahtuu antagonistilihaksen aktivoituminen ja kolmannessa faasissa tapahtuu pienempi aktiivisuuspiikki uudelleen agonistilihaksessa. Ekstrapyramidaalijärjestelmä on vastuussa trifaasisen aktivaation ajoituksesta haluttuun toimintaan sopivaksi. Elektromyografiassa Parkinson-potilaan liikkeessä selkeän trifaasisen aktivaation sijaan nähdään useita lyhyitä sykäyksiä, minkä seurauksena potilas on kykenemätön suorittamaan nopeita liikkeitä ja toistuvien liikesarjojen tekeminen vaikeutuu. Liikkeen aloittamisen hitaus on selkeää. Myös liikkeen laajuus ja voima heikkenee – tämä tulee esiin mikrografiana eli käsialan pienenemisenä.

Lepovapina kehittyy suurimmalle osalle Parkinsonin tautia sairastavista. Vapinassa vuorottelevat agonisti ja antagonistilihasten supistukset: klassisena esimerkkinä pillerinpyöritysvapina, jossa potilaan sormien toistuva fleksio ja ekstensio yhdistettynä peukalon abduktioon ja adduktion luovat mielikuvan pillerin pyörittelystä sormien välissä. Potilailla voi olla yhtäaikaaisesti myös nopeampaa (7-8Hz, lepovapinan ollessa taas 4Hz), essentiaalista vapinaa muistuttavaa aktiovapinaa käsissä tai sormissa, kun hän pitää niitä staattisesti eteen ojennettuna.

Rigiditeetti ilmaantuu yleensä taudin myöhemmässä vaiheessa. Sen mahdollinen syy on lihaksen pituutta ylläpitävien venytysrefleksien korostumisessa. Rigiditeetti on kehittyttyään koko ajan läsnä ja vaikuttaa sekä koukistaja- että ojentajalihaksiin. Rigiditeetti näkyy lihaksien vastustaessa raajojen passiivista liikuttelua. Sitä voidaan provosoida liikuttamalla aktiivisesti vastakkaista raajaa (Fromentin merkki) (Ropper ym. 2014). Lihaskäykkyyks on yleensä lyijyputkimaista, eli jatkuu tasaisena liikkeen alusta loppuun, mutta osalla potilaista voi olla myös hammasratastyypistä rigiditeettiä (Ropper ym. 2014, Ebadi ja Pfeiffer 2005). Hammasratastyypisen rigiditeetin on selitetty ”piilevänä vapinana”, joka tulee ilmi lihaksen passiivisessa liikuttelussa. Lihaskäykkyyttä esiintyy myös aksiaalisesti ja se on omalta osaltaan synnyttämässä potilaan tasapainon ja asennon säätelyn ongelmia. Aksiaalinen jäykkyys on korostuneempaa fleksoripuolella, mistä johtuen potilaan ryhti kääntyy etukumaraksi (Ropper ym. 2014). Tasapaino-ongelmat alkavat yleensä vuosia sairauden alkamisesta ja niitä vaikeuttaa aksiaalisten lihasten rigiditeetin lisäksi sentraalisten tasapainoa ylläpitävien suoja- ja korjausrefleksien vaimeneminen (Ropper ym. 2014, Ebadi ja Pfeiffer 2005). Liikkumisesta tulee kömpelöä.

Parkinsonin tauti ei ole puhtaasti liikehäiriösairaus: siihen liittyy myös ei-motorinen oirekuva, joka tämänhetkisten tutkimusten valossa edeltää motorisia oireita (Ferrer ym. 2010). Ei-motorisiin oireisiin lukeutuvat muun muassa hajuaistin katoaminen, behavioraalinen unioireyhtymä (*rapid eye sleep behaviour disorder* eli RBD), neuropsykiatriset oireet sekä autonomisten toimintojen häiriöt (Ferrer ym. 2010). Edellä mainituista etenkin RBD:llä näyttää olevan ennusteellista merkitystä Parkinsonin taudin suhteen: jopa 80%:lle potilaista kehittyy Parkinsonin tauti tai muu neurodegeneratiivinen sairaus ajan mittaan (Meles ym. 2017).

Autonomisen hermoston toimintahäiriön merkkejä ovat talin ja hien liikaeritys; kardiovaskulaariset ongelmat, kuten ortostaattinen hypotensio; erektio- ja virtsaamisongelmat sekä erilaiset ruoansulatuskanavan toiminnan häiriöt. Nielemisfrekvenssi laskee, ja tästä johtuen ruokailussa kestää aiempaa kauemmin sekä potilaalle kehittyy näennäinen hypersalivaatio, joka voi ilmetä kuolaamisena. Vakavin komplikaatio on aspiraatiopneumonia, jota esiintyy 15-65% potilaista (Mulak ym.2015). Pneumonia on Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden yleisin kuolinsyy. Merkittävin Parkinsonin tautiin liittyvä ruoansulatuskanavan toimintahäiriö on ummetus, joka voi ilmetä jo vuosia ennen ensimmäisiä motorisia oireita. Suolen lisäksi mahalaukun tyhjeneminen on hidastunutta ja tästä seuraa ruoanjälkeistä turvotusta, varhaista kylläisyyden tunnetta ja epämiellyttävää tuntemusta ylävatsalla (Mulak ym. 2015).

Neuropsykiatriset oireet kuten apatia, tunnetilojen epävakaisuus, ahdistuneisuus, masennus ja jopa psykoosi liittyvät sekä itse tautiin, että sen lääkitykseen (Lyytikäinen ym. 2008). Masennusta esiintyy noin 30-40% potilaista. Sen ilmaantuminen liittyy sekä potilaan huoleen hänen terveydestään, että neurodegeneratiivisiin prosesseihin tiettyjen tyvitumakkeiden ja mielialan säätelyyn osallistuvien aivojen osien alueella. Kognitiivisista oireista etenkin dementia on yleinen taudin edetessä (Meles ym. 2017). Dementiaa on kaikkiaan 10-15% potilaista, ja 65% 80-vuotta täyttäneistä (Ropper ym. 2014).

Parkinsonin taudin tarkka etiologia on tuntematon. Taudin taustalla tunnetaan mutaatioita kuudessa geenissä (*alfa synukleiini*, *LRRK2*, *VPS35*, *Parkin*, *PINK1* ja *DJ-1*), mutta nämä selittävät vain murto-osan (5-10%) tapauksista (Kalinderi ym. 2016). Taudin tausta onkin useimmiten sporadinen: taustalla vaikuttavat niin ympäristötekijät, elämäntavat, muut sairaudet kuin perinnölliset altistavat tekijät (Kalinderi ym. 2016, Ebadi ja Pfeiffer 2005).

Parkinsonin taudin patofysiologisena perustana on dopaminergisen nigrostriataaliradan vähittäinen tuho ja striatumin dopamiinipitoisuuden lasku. Substantia nigra *pars compacta* dopaminergiset yhteydet aktivoivat D1-reseptorin välityksellä suoraa rataa ja inhiboivat D2-reseptorin välityksellä epäsuoraa rataa. Täten dopamiinivajeen nettovaikutus on hypokineettinen: epäsuoran radan korostunut aktiivisuus johtaa talamuksen inhibitioon ja talamokortikaalisen signaalin vaimenemiseen (Ropper ym. 2014). Kuitenkin, kuten premotorisen oirekuvan perusteella voi olettaa, ensimmäiset

patologiset muutokset tapahtuvat glossopharyngeovagaaalisessa tumakkeessa ja anteriorisessa hajutumakkeessa (Ropper ym. 2014). Neuropatologisten muutosten edetessä pigmentoituneiden solujen katoa tapahtuu substantia nigraassa, locus ceruleuksessa, hypothalamuksen alueella, *nucleus reticulariksessa*, sympaattisissa ganglioissa sekä putamenin, caudatuksen, globus palliduksen ja substantia innominatan alueella (Ferrer ym 2010, Mulak ym 2015, Ropper ym. 2014).

Patologisia löydöksiä ovat hermosolujen tuhoutuminen ja korvaava glioosi sekä jäljelle jäävien hermosolujen sytoplasmaan ilmaantuvat Lewyn kappaleet. Parkinsonin taudin neuropatologiaan liitettyjä biokemiallisia muutoksia ovat myös mitokondrioiden toiminnan häiriöt, oksidatiivinen stressi, rauta-aineenvaihdunnan häiriöt substantia nigran alueella ja proteiinikatabolian häiriintyminen sekä tästä johtuva endoplasmakalvostossa käynnistyvä stressivaste (Ferrer ym 2010).

Lewyn kappaleet ovat eosinofiilisiä kertymiä solujen sytoplasmassa. Ne koostuvat pääasiassa alfa-synukleiinista. Alfa-synukleiini on tumassa ja synapseissa esiintyvä, natiivisti laskostumattomana ja liukoisena esiintyvä proteiini. Sen tarkkaa funktiota ei tiedetä. Kun alfa-synukleiinin solunsisäinen konsentraatio kasvaa, se aggregoituu filamenteiksi ja yhdessä muiden epäspesifisten proteiinien kanssa kerääntyy muodostamaan Lewyn kappaleita. Taustalla vaikuttavat mahdollisesti proteiinin epästabiilisuus tai vääränlainen laskostuminen. Myös protofibrillaarinen, vapaana esiintyvä muoto on myrkyllinen dopaminergisille proteiineille. Useat heat shock -proteiinit toimivat kaperoneina alfa-synukleiinin trafiikille soluun ja solusta ulos. Parkin on ubikitiini proteiiniligaasi, joka osallistuu virheellisesti laskostuneiden proteiinien poistoon, joten mutaation Parkin-geeneissä lisäävät alfa-synukleiinin kertymistä solulimaan (Ropper ym. 2014).

Parkinsonin taudin diagnoosi on kliininen, mutta definitiivinen diagnoosi voidaan tehdä vasta neuropatologisten löydösten myötä (Rizzo ym. 2016). Koska diagnoosi tehdään pääasiassa motoristen oireiden perusteella, ovat sairauteen liittyvät patologiset muutokset ehtineet edetä jo varsin pitkälle ennen taudin toteamista (Ferrer ym. 2011). Kliininen diagnoosi edellyttää ainakin kahden tyypillisen motorisen oireen havaitsemista, sekä muiden parkinsonismia aiheuttavien sairauksien poissulkua. United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank -kriteereiden käyttö diagnostiikan tukena on suositeltavaa ja saavutettu diagnostinen tarkkuus on aiemmin ajateltu olevan jopa 93%

(Poewe ym. 2002). Kliinisen diagnoosin vahvistamista tai hylkäämistä varten kuuluu oirekuvan lisäksi myös lääkekokeilu, yleisimmin levodopalla (Politis, 2014). Hyvä vaste levodopa-kokeilulle, sekä hoidon aloittamisesta 3-5 vuoden kuluessa ilmenevät dyskinesiat viittaavat klassiseen Parkinsonin tautiin (Ropper ym. 2014).

Potilaan tutkiminen uudelleen useamman kuukauden seurannan jälkeen on perusteltua, jos tyypillisiä oireita ei ole. Seurannan aikana ilmenevät uudet oireet voivat joko vahvistaa Parkinsonin taudin diagnoosin, tai olla merkinä jostain muusta oireyhtymästä. Myös oireiden symmetrisyys on merkittävä havainto: tämä ei kuulu Parkinsonin tautiin (Ropper ym. 2014.) Erotusdiagnostisiin vaihtoehtoihin kuuluu muun muassa multippeli skleroosi, etenevä silmälihaspareesi, Lewyn kappale dementia, kortikobasaalinen degeneraatio, essentiaalinen vapina ja lääkeaineparkinsonismi (Politis, 2014). Parkinsonin tauti on kuitenkin yleisempi kuin sitä matkivat sairaudet (Ropper ym. 2014).

Rizzon ym. (2016) tutkimuksessa kävi ilmi, että Parkinsonin taudin diagnostinen tarkkuus on korkeintaan tyydyttävällä tasolla ja että vain kahdeksan potilasta kymmenestä saa oikean diagnoosin. Oikean diagnoosin asettaminen on vaikeaa erityisesti taudin varhaisessa vaiheessa, etenkin potilailla joilla ei ole selvää vastetta levodopa-kokeiluun (Meles ym. 2017). Diagnostiseen tarkkuuteen vaikuttaa positiivisesti hoitavan lääkärin perehtyneisyys liikehäiriösairauksiin (Rizzo ym. 2016).

2.3 Muut parkinsonismit

Parkinsonismi on aivojen tyvitumakkeiden dopaminergisen radaston häiriöstä aiheutuva oireyhtymä, jonka kliiniseen kuvaan kuuluu vapina, tonuksen lisääntyminen, hypokinesia, jähmeys, ja asennon säätelyn häiriöt. Klassista Parkinsonin tautia simuloivia parkinsonismeja ovat sekundaarisista syistä aiheutuva Parkinsonin tauti sekä muista degeneratiivisista neurologisista sairauksista johtuvia tilat. Edellä mainittuihin muihin degeneratiivisiin neurologisiin sairauksiin kuuluvat mm. etenevä supranukleaarinen silmälihashalvaus, kortikobasaalinen degeneraatio sekä monisysteemiatrofia (MSA). Näistä Parkinsonin taudinkuvaa matkivista oireyhtymistä käytetään myös nimityksiä epätyypillinen Parkinsonin tauti ja Parkinson Plus syndrooma (Liimatainen ym. 2005, Stamelou ym. 2016). Alkuvaiheessa epätyypillisiä parkinsonismeja on vaikea erottaa Parkinsonin taudista, mutta tyypillisesti Parkinson Plus -syndroomissa oirekuva etenee klassista Parkinsonin tautia nopeammin, sekä vaste levodopa-kokeiluun on huonompi

(Poewe ym. 2002). Kliinisessä kuvassa on myös eroavaisuuksia klassiseen Parkinsonin tautiin: Plus-syndroomiin kuuluu Parkinsonin tautia useammin silmäluomen ja etenkin silmien liikehäiriöitä ja oireiden alku voi olla useammin symmetristä toispuoleisen oireilun sijaan (Ebadi ja Pfeiffer, 2005). Parkinsonismin oirekuva voi syntyä myös sekundaarisista syistä, kuten tiettyjen lääkkeiden käytön sivuvaikutuksena.

ICD-10 tautiluokituksessa sekundaariset parkinsonismit jaetaan pahanlaatuiseen neuroleptisyndroomaan, muiden lääkeaineiden laukaisemiin sekundaarisiin parkinsonismeihin, muun ulkoisen syyn aiheuttamaan sekundaariseen parkinsonismiin, aivotulehduksen jälkeiseen parkinsonismiin, muuhun sekundaariseen parkinsonismiin sekä määrittämättömään sekundaariseen parkinsonismiin (THL, 2011).

2.3.1 Lääkeaineparkinsonismi ja pahanlaatuinen neuroleptisyndrooma

Lääkeaineiden aiheuttama parkinsonismi on klassisen Parkinsonin taudin jälkeen yleisin parkinsonismin tyyppi (Munhoz ym. 2017). Lääkeaineparkinsonismi syntyy useimmiten dopamiinireseptoria salpaavien lääkkeiden – neuroleptien eli antipsykoottisten lääkkeiden, käytöstä (Jankovic ja Tolosa, 2007). Pahanlaatuinen neuroleptisyndrooma on akuutimman oirekuvan omaava esimerkki neuroleptien aiheuttamasta parkinsonismista.

Lääkeaineparkinsonismi on yleinen komplikaatio dopamiinireseptoria salpaavien lääkkeiden käyttäjillä. Tutkimuksissa jopa 58.6% neurologisella poliklinikalla ilmenevistä parkinsonismeissa on selittävänä tai myötävaikuttavana tekijänä lääkeaineen käyttö. Antipsykoottisten lääkkeiden lisäksi on olemassa muita mahdollisia lääkeaineparkinsonismin aiheuttajia: amfoterisiini B, amiodaroni, tietyt kalsiumkanavan estäjät (verapamiili, diltiatseemi, nifedipiini, amlodipiini), syklofosfamidi, syklosporiini, sytarabiini, disulfirami, litium, meperidiini, metyylidopa, tietyt SSRI-lääkkeet (sitalopraami, fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini) ja valproaatti (Jankovic ja Tolosa, 2007). Lääkeaineiden aiheuttamaa parkinsonismia voi ilmaantua myös edellä mainittujen lääkkeiden yhteiskäytössä. Oireita voi myös ilmaantua Parkinsonin taudin dopaminergisen lääkityksen äkillinen lopettaminen tai liian pienen annostuksen johdosta (Poutanen et. al., 2004). Oirekuva voi vaihdella käytetyn lääketyypin mukaan (Munhoz et. al., 2017). Kaikille lääkeaineparkinsonismeille on tyypillistä oireiden hiljattainen väistyminen tilan aiheuttajaksi tunnistetun lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Lääkeaineparkinsonismi diagnosoidaan usein virheellisesti idiopaattiseksi Parkinsonin taudiksi, mikä johtaa tuloksettomaan levodopa-hoitokokeiluun (Jankovic ja Tolosa, 2007). Korkea ikä, naissukupuoli ja geneettinen alttius lisäävät mahdollisesti riskiä sairastua. Oirekuva on usein mahdotonta erottaa idiopaattisesta Parkinsonin taudista. Jopa 30%:lla oireet ovat asymmetrisia. Erottavina piirteinä idiopaattisessa Parkinsonin taudissa tyypillisesti esiintyvää festinaatio (kiihtyvää askellusta) ja hetkittäistä jähmettymistä ei useimmilla esiinny. Myös levodopa-hoidosta riippumattomat hyperkineettiset oireet tukevat erotusdiagnostiikkaa (Jankovic ja Tolosa, 2007).

Ajallisesti lääkeaineparkinsonismi kehittyy tyypillisesti 2-4 viikon kuluessa lääkeaineen aloituksesta tai annoksen nostosta. Neuroleptejä käytettäessä parkinsonismi ilmaantuu usein, kun skitsofrenian oireet heloittavat. Oireet väistyvät yleensä aiheuttavan lääkeaineen lopetuksen myötä, osa mahdollisesti itseksensä. Suurin ongelma on se, ettei lääkeaineparkinsonismia välttämättä tunnisteta. Etenkin metoklopramidin aiheuttama lääkeaineparkinsonismi jää usein havaitsematta. Lääkettä käytetään usein refluksitaudin ja gastropareesin hoidossa (Jankovic ja Tolosa, 2007). Oireet ilmaantuvat usein, kun annos on 40mg/päivässä. Lääke poistuu munuaisten kautta, joten munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä sen annostusta tulisi laskea. Vestibulaariset sedatiivit sinnaritsiini ja sen johdos flunaritsiini ovat farmakologiselta luokaltaan antihistamiineja ja aiheuttavat ekstrapyramidaalioireita toistaiseksi tuntemattomalla mekanismilla.

Taustalla oleva patofysiologia on dopamiinireseptorisalpaajien aiheuttamassa parkinsonismissa helposti ymmärrettävissä D2-reseptorien salpaantumisen kautta (epäsuoran radan inhibitio poistuu). Parkinsonismin oireita ilmaantuu melkein kaikille suurilla annoksilla, mutta osa kehittää oireita myös terapeuttisilla annoksilla. Neuroleptit vaikuttavat minuuteissa tai tunteissa, mutta parkinsonismin oireet tulevat vasta useiden päivien tai viikkojen viiveellä. Lääkeaineparkinsonismin kehittymisen mekanismin täytyy olla siis suoraa vaikutusta monimutkaisempi tapahtuma. (Jankovic ja Tolosa 2007).

Riskitekijät ovat käytetyn lääkkeen farmakologiset ominaisuudet, käytetty annos ja yksilön oma alttius. Yksilön riskitekijöitä ovat vanha ikä, naissukupuoli ja jo olemassa oleva aivoatrofia. Geneettistä alttiutta voi mahdollisesti esiintyä. On myös esitetty kliinisten ja patologisten löydösten myötä, että lääkeaineparkinsonismi voi olla vain lääkkeiden esiintuomaa subkliinistä Parkinsonin tautia. (Jankovic ja Tolosa, 2007)

Pahanlaatuinen neuroleptisyndrooma on Suomessa yleisin sekundaarisen parkinsonismin muoto. Se on seurausta neuroleptien eli psykoosilääkkeiden käytöstä. Arvioilta 0,02-1,9% antipsykoottisia lääkkeitä käyttävistä potilaista sairastuu pahanlaatuiseen neuroleptisyndroomaan, ilmaantuvuuden ollen vielä suurempaa psykiatrisilla sairaalapotilailla (Poutanen ym. 2004). Suurimmassa osassa tapauksista oireet ilmaantuvat pian lääkityksen aloituksen, annoksen nostamisen jälkeen tai potentimpaan lääkkeeseen vaihdoksen myötä (Oruch ym. 2017). Keskimääräinen aika oireiden ilmaantumiseen on 4-14 päivää. On kuitenkin mahdollista, että oireet ilmaantuvat jopa vuosien lääkehoidon jälkeen. Ensioireiden ilmaannuttua neuroleptisyndrooma ”puhkeaa” yleensä 24-72 tunnissa.

Oirekuva on yhdistelmä motorisia oireita sekä autonomisen hermoston säätelyn häiriöstä johtuvia oireita. Motorisiin oireisiin kuuluvat voimakas rigiditeetti, joka vaikuttaa myös dysfagian ja dyspneana, vapina sekä hypokinesiaa. Autonomisen hermoston häiriöt, kuten hypertermia jossa kuume nousee 38-41 asteeseen sekä hikoilu, kalpeus, inkontinenssi ja takykardia. Tajunnan taso laskee ja delirium voi edetä koomaan asti. Tila voi johtaa jopa kuolemaan saakka huolimatta varhaisesta diagnoosista ja hoidon aloituksesta. Näin tapahtuu noin 10% tapauksista (Oruch et. al., 2017). Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän diagnostisiin kriteereihin vaaditaan kaikki kolme oirekokonaisuutta: korkea kuume ilman muuta selittävää tekijää, vaikeat ekstrapyramidaalioireet sekä autonomisen hermoston toimintahäiriö. Diagnoosi tapahtuu päivystysluontoisesti, ja siinä pyritään poissulkemaan muut mahdolliset tautitilat, kuten letaali katatonia, keskushermostoinfektiot, lämpöhalvaus, maligni hypertermia, sentraalinen antikolinerginen oireyhtymä ja serotoniinioireyhtymä (Sommer, 1993).

Tilan taustalla olevaan patofysiologiaan kuuluu dopamiinireseptorien salpautuminen lääkevaikutuksen myötä sekä voimakas kalsiumin vapautuminen luurankoli hasten sarkoplasmasta. Riskiä nostavat muun muassa geneettiset tekijät, miessukupuoli, lapsivuodeaika, aikaisemmin sairastettu pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä ja tietenkin neuroleptien käyttö (Oruch et. al., 2017).

2.3.2 Progressiivinen supranukleaarinen silmälihaspareesi (progressive supranuclear palsy, PSP)

Progressiivinen supranukleaarinen silmälihaspareesi (PSP) on etenevä neurodegeneratiivinen sairaus jossa patologiset muutokset affisioivat etenkin tyvitumakkeita, pikkuaivoja ja aivorunkoa. Tyypilliseen oirekuvaan kuuluu taipumus kaatuilla, näköhäiriöt ja silmän liikkeiden häiriöt, sammaltava puhe, dysfagia ja persoonallisuuden muutokset (Ropper ym. 2014). PSP:ssä ei tavata autonomisen hermoston häiriöitä (Jankovic ym. 2007).

Diagnoosi viivästyy keskimäärin neljä vuotta (Jankovic ym. 2007). PSP simuloi alussa Parkinsonin tautia. Liikkeet ovat hitaita, kääntyminen ja istuutuminen on vaikeaa. Potilaalla on lyijyputkimaista rigiditeettiä, hänen kasvonsa ovat hypomiimiset ja puheensa hypofoninen. Erotusdiagnostisena huomiona PSP:n oireet alkavat yleensä kävelyn ja tasapainon ongelmina, kun taas Parkinsonin taudissa tasapainon ongelmat ovat edenneen taudin merkki (Ropper ym. 2014, Jankovic ym. 2007).

Taudin edetessä (keskimäärin neljä vuotta ensimmäisten oireiden alusta) tasapaino-ongelmat ja kaatuilua on kaikilla PSP-potilailla. Aksiaalisissa lihaksissa, etenkin niskassa ja ylävartalossa ilmenee dystonista rigiditeettiä. PSP-potilaan ryhti onkin korostetun suora, kun taas Parkinsonin taudissa potilas painuu etukumaraan. Raajojen rigiditeetti ja bradykinesia ovat lieviä verrattuna aksiaalisten lihasten oirekuvaan (Jankovic ym. 2007). Vapina on yleensä vähäistä tai puuttuu kokonaan (Liimatainen ym. 2005). Lepovapinaa esiintyy vain 5-10%:lla potilaista ja aktio- tai posturaalista vapinaa 25%:lla. Vaste dopaminergiselle lääkitykselle on huono ja motorinen oirekuva on hyvin symmetrinen (Jankovic ym. 2007). Pseudobulbaarinen dysfunktio, eli kyvyttömyys kontrolloida kasvojen liikkeitä, näkyy aluksi puheen tuottamisen (dysartria) ja myöhemmin myös nielemisen vaikeutena (Lopez ym. 2016). Dysfagia aiheuttaa merkittävää sairastavuutta ja kuolleisuutta (Jankovic ym. 2007).

Oftalmoplegia eli silmälihashalvaus vaikuttaa katseen liikuttamiseen etenkin vertikaalisuunnassa (Lopez ym 2016). Tunnusomaisen katsepareesin ilmetessä on tauti edennyt jo verrattain pitkälle. Valitettavan usein vasta tämä oire johdattaa klinikon oikeaan diagnoosiin. Varhaisimmat häiriöt silmän liikkeissä liittyvät silmien sakkadisiin eli nopeisiin nykäyksenomaisiin liikkeisiin (Jankovic ym. 2007). Sakkadien tarkoitus on katseen nopea fokusointi ja uuden mielenkiinnonkohteen keskittäminen tarkan näön

alueelle, foveaan (Ropper ym. 2014). Vertikaalisten sakkadien aloitus hidastuu: tämä ilmenee katseen kohdistamisen hidastumisena. Kohteen seuranta muuttuu hammasratasmaisen nykiväksi ja optokineettinen nystagmus (katseen toistuva tuominen keskilinjaan useiden liikkuvien kohteiden ilmaantuessa näkökenttään) häiriintyy vertikaalisuunnassa (Jankovic ym. 2007, Ropper ym. 2014). Potilaalle alkaa kehittyä tunnusomainen mulkosilmäinen ja tuijottava katse. Pupillit pienenevät, mutta säilyttävät valoherkkyytensä. Bellin ilmiö, eli silmien refleksinomainen pyörähtäminen ylöspäin luomet suljettaessa, häiriintyy. Lopulta kaikki tahdonalainen silmien liike (myös vaakasuunnassa) loppuu (Ropper ym. 2014).

Behavioraaliset muutokset ovat ensioireina noin 22%:lla tapauksista. Oireilu alkaa apatiana ja vetäytymisenä sosiaalisista tilanteista, mutta voivat lopulta edetä frontaaliseksi dementiaksi. Keskeisimmät oireet ovat apatia, kognitiivinen hitaus ja toiminnan ohjauksen vaikeudet. Dementiaoireisto on keskeinen toimintakyvyn vievä tekijä PSP-potilailla. Pseudobulbaarista pakkoitkua, pakkonaurua tai molempia esiintyy (Jankovic ym. 2007).

Keskimääräinen sairastumisikä on noin 60 vuotta ja tästä laskettu keskimääräinen eliniän ennuste on kuusi vuotta (Poewe ym. 2002). Tehokkaat tukihoidot parantavat ennustetta, kun taas huonon ennusteen merkkejä ovat myöhäinen sairastumisikä, ensimmäisen sairausvuoden aikana ilmenevä kaatuilu, dysartria tai kaksoiskuvat ja ensimmäisten kahden vuoden aikana ilmaantuva dysfagia (Jankovic ym. 2007). Prevalenssi on arviolta 1-9/100 000 (OrphaNet, 2018).

PSP:n taustalla oleva etiologia on tuntematon ja useimmat tapaukset näyttäisivätkin olevan sporadisia (Poewe ym. 2002). Oireiden alkamisajankohdassa ei esiinny merkittävää vaihtelua potilaiden välillä. Voidaan siis olettaa, että tapausten taustalta löytyvä etiologia ja patogeneesi olisi varsin yhtenäinen (Jankovic ja Tolosa, 2007). Taustalla vaikuttaviin geneettisiin tekijöihin kuuluvat ainakin kaksi varianttia mikrotubuluksiin assosioituneen proteiini taun geenistä (MAPT), sekä mahdollisesti geenien EIF2AK3, STX6 ja MOBP mutaatiot (Stamelou ym. 2016).

Epidemiologisissa tutkimuksissa riskitekijänä on mainittu alhainen koulutus. On ajateltu, että kouluttautumisen yhteydessä kasvava hermoverkoston monimutkaisuus voi toimia suojaavana tekijänä (kuten Alzheimerin taudissa on osoitettu) tai että alhaisemman

koulutustason omaavat altistuvat sellaisille asuin- ja työympäristön toksineille, jotka edistävät neurodegeneraatiota (Jankovic ym. 2007). Maantieteellistä keskittymää PSP:n esiintymiselle ei ole voitu osoittaa, mutta eristyksissä olevilla saarilla on havaittu PSP:n kaltaisten sairauksien keskittymiä. Guamin saarella PSP:n kaltaisen Parkinson-dementian nähtiin väistyvän, kun saarikompleksin ruokakulttuuri länsimaalaistui. Tiettyjen trooppisten hedelmien yhteys on pystytty osoittamaan myös Guadeloupen saarella (Jankovic ym. 2007).

PSP on tauopatia, jossa patologisia löydöksiä ovat tau-proteiinista muodostuvat neurofibrillaariset kimput, hermosolujen granulovaskulaarinen degeneraatio ja kato sekä gliosis eli hermotukikudoksen määrän lisääntyminen aivoissa (Lopez ym. 2016).

Histopatologisten löydösten heterogeenisyys (tau-kimppukertymien jakautuminen tietyille alueille ja muutosten etenemisnopeus) sekä erilaisten kliinisten fenotyyppien myötä PSP on päädytty luokittelemaan alaryhmiin. Jaottelu ei ole suoraviivaista, sillä alaryhmien oirekuvissa on paljon päällekkäisyyttä. Alaryhmistä merkittävimmät ovat klassinen muoto PSP-Richardsonin oireyhtymä (PSP-RS) ja PSP-parkinsonismi (PSP-P). Klassinen muoto on yleisin (n. 50% kaikista tapauksista): sen tyypillisiin kliinisiin piirteisiin kuuluu varhaisessa vaiheessa alkava taipumus kaatuilla, kognitiiviset ongelmat ja tyyppioire vertikaalinen katsepareesi (Lopez ym. 2016, Jankovic ym. 2007). PSP-Parkinsonismissa nähdään oireiden asymmetrinen alku, vapinaa, varhainen bradykinesia, perifeerisemmin esiintyvä dystonia ja jonkinasteinen vaste levodopa-hoidolle (Lopez ym. 2016). PSP-P kattaa noin kolmasosan kaikista tapauksista (Jankovic ym. 2017).

Keskimäärin yksi kuudesosa tapauksista ei muistuta kahta klassista alaryhmää (Jankovic ym. 2007). Nämä alaryhmät ovat PSP-puhdas akinesia ja kävelyn jähmettyminen (PSP-PAGF), PSP- etenevä sujumaton afasia (PSP-NFPA/AOS), PSP-pikkuaivoataksia (PSP-C), PSP-kortikobasaalinen oireisto (PSP-CBS), PSP-behavioraalinen variantti frontotemporaalinen dementia (PSP-bvFTD) PSP-primaarinen lateraaliskleroosi (PSP-PLS) ja PSP-pallido-nigro-luysiaalinen degeneraatio ja aksonaalinen atrofia (PSP-PNLA)(Lopez ym. 2016).

Diagnoosiin päästään pitkälti anamneesin, kliinisen tutkimuksen ja magneettikuvauksen avulla. Golben ja kumppaneiden mukaan ehdottomat diagnostiset kriteerit ovat oireiden alku 40. ikävuoden jälkeen, etenevä taudinkuva, bradykinesia ja vertikaalinen

supranukleaarinen silmälihaspareesi. Lisäksi potilaalla on ainakin kolme seuraavista: dysartria/dysfagia, aksiaalisesti korostunut jäykkyys, korostetun suora ryhti, ei vapinaa tai vain vähäinen vapina sekä taipumus kaatuilla/kävelyn ongelmia varhaisessa oirekuvassa. Potilaan oirekuvaan eivät kuulu varhaiset tai selkeät pikkuaivo-oireet, selittämätön polyneuropatia ja selvä ei-iantrogeeninen dysautonomia tai itsenäinen posturaalinen hypotensio (Jankovic ja Tolousa, 2007).

Magneettikuvauslöydökset ilmenevät yleensä taudin edetessä. Keskiaivojen dorsaaliosien atrofia, kolmannen aivokammion laajeneminen etenkin posteriorisesti, gliosisiin viittaavat signaalimuutokset periakveduktaalisessa harmaassa aineessa, raudan kertyminen putamenin mediaali- ja lateraaliosiin. Ylemmän pikkuaivoreiden atrofia erottaa PSP:n degeneraatiomuutokset multippelista skleroosista.

Funktionaalisessa kuvantamisessa SPECT osoittaa frontaalisen hypoperfuusion ja vaihtelevia muutoksia tyvitumakkeiden alueella. MRS osoittaa PSP ja multippeliskleroosissa vähentymän n-asetyyli aspartaatti/kreatiini suhteen pallidumissa (Parkinsonin taudissa ei tätä löydöstä). PET-kuvauksessa samat löydökset, parempi kuvanlaatu. PET-kuvauksessa latautuminen sekä nucleus caudatussa että putamenissa yhtä huonoa, Parkinsonin taudissa suurempi menetys putamenissa. (Jankovic ja Tolosa, 2007).

2.3.3 Muu tyvitumakkeiden rappeutumissairaus ja määrittämätön tyvitumakkeiden rappeutumissairaus

ICD-10 luokituksen mukaan diagnoosin 23.8 ”muu tyvitumakkeiden rappeutumissairaus” alle kuuluvat tyvitumakkeita kalkkeuttavat sairaudet, kuten Fahrin tauti ja diagnoosin 23.9 ”määrittämätön tyvitumakkeiden rappeutumissairaus” alle muun muassa kortikobasaalinen degeneraatio.

Tyvitumakkeiden kalkkeutuminen ja tästä johtuva rappeuma liittyy niin ikääntymiseen kuin tiettyihin tautitiloihin. Fysiologista kalsifikaatiota nähdään jopa 20% rutiini-TT kuvauksissa (Batla ym. 2017). Aivojen kalsifikaation taustalla oleviin etiologioihin kuuluvat muun muassa lisäkilpirauhasten toimintahäiriöt kuten hypoparatyreoidismi ja metaboliset häiriöt kuten mitokondriotaudit, joihin liittyy kalsiumin epänormaali

aineenvaihdunta (Saleem ym. 2013). Tyvitumakkeiden kalkkeumasairauksien synonyymina käytetään usein Fahrin tautia (Batla ym. 2017).

Fahrin taudille tyypillistä ovat liikkeiden hallinnasta vastaavien alueiden – etenkin tyvitumakkeiden sekä isoaiivokuoren, alueella olevat epänormaalit kalkkikertymät. Kertymiä löytyy myös talamuksen, hippokampuksen ja pikkuaivojen subkortikaalisen valkoisen alueen sekä nucleus dentatuksen alueelta. Kalkkikertymät koostuvat kalsiumbikarbonaatista ja kalsiumfosfaatista (Saleem ym. 2013).

Oirekuvaan kuuluvat motoristen taitojen ja puhekyvyn menetys, parkinsonismioireisto, tahattomat liikkeet ja lihaskrampit sekä neurologiset oireet kuten tajunnan menetys ja kohtaukset. Potilailla on dementia ja neuropsykiatrisia oireita kuten psykoosia, masennusta, päätöksen teon vaikeutta ja älykkyyden alenemaa.

Sairaus puhkeaa yleensä keski-ikässä. Fahrin tautia esiintyy sekä sporadisena että periytyvänä muotona. Geneettisestä taustasta tunnetaan sekä autosomissa dominantisti että resessiivisesti periytyvät muodot (Saleem ym. 2013). Tunnetut taustalla olevat mutaatiot ovat SCL20A2, PDGFB, PDGFRB ja XPR1. Kaikki periytyvät autosomissa dominantisti. SCL20A2 ja XPR1 vaikuttavat fosfaatin kuljetukseen soluissa, kun taas PDGFRB osallistuu aivoveriестeen ylläpitoon ja PDGFB osallistuu perisyyttien rekrytointiin, aivoveriестeen säätelyyn ja angiogeneesiin (Batla ym. 2017).

Fahrin taudin diagnoosiin vaaditaan kuvantaen havaittu bilateraali tyvitumakkeiden kalkkeuma; etenevät neurologiset häiriöt, joihin yleensä lukeutuvat tyypillisesti keski-ikässä alkavat motoriset ja neuropsykiatriset oireet; sukuanamneesi (autosomaali dominanssi osoitettavissa) ja muiden selittävien tekijöiden poissulku. Poissuljettavia selittäviä tekijöitä ovat pään alueen trauma tai mitokondriaalinen sairaus (Saleem ym. 2013).

Kortikobasaalinen degeneraatio on iäkkäillä esiintyvä, etenevä sairaus, jonka merkkeinä ovat alussa asymmetrinen ekstrapyramidaalinen rigiditeetti yhdistettynä kortikospinaalisiin oireisiin (Ropper ym. 2014). Oireet alkavat 60-80 vuoden iässä, ja elinajan odote on noin 7 vuotta. Eliniän odotetta laskevat varhainen, molemminpuolisesti esiintyvä bradykinesia ja frontaalisen oireyhtymän merkit: dementia yhdistettynä muistin ja keskittymiskyvyn ongelmiin. Oirekuvaan kuuluu alussa asymmetrisesti usein

yläraajassa havaittava jäykkyys, kömpelyys, nykivät liikkeet ja sensoriset häiriöt (Jankovic ja Tolosa, 2007). Viidesosalla potilaista on vapinaa. Edetessään oirekuva muuttuu akineettis-rigidiksi (Ropper ym.2014). Lopulta oirekuva voi edetä bilateraaliksi. Potilailla ei ole merkittävää vastetta levodopalle (Jankovic ja Tolosa, 2007).

2.4 Lyhyesti diagnostiikassa käytetyistä apuvälineistä

2.4.1 Kuvantamistutkimukset

Kuvantamistutkimuksia voidaan käyttää apuna parkinsonismien erotusdiagnostiikassa. Yleisesti käytettyjä menetelmiä ovat rakenteellista informaatiota antavat tekniikat kuten tietokonetomografia eli TT ja magneettikuvaus eli MRI sekä funktionaaliset kuvantamismetodit kuten PET (*positron emission tomography*) ja SPECT (*emission photon tomography*). Tässä tekstissä käsittelen lyhyesti näitä erotusdiagnostiikan apuvälineenä käytettyjä kuvantamismenetelmiä.

TT:llä ja MRI:llä etsitään aivoista rakenteellisia poikkeavuuksia, jotka voisivat selittää potilaan oireita. Erotusdiagnostisesti merkitystä on mahdollisten löydösten lisäksi niiden sijainnilla aivoissa (Politis, 2014). TT on ensisijainen apuväline esimerkiksi aivojen kalkkikertymien arvioinnissa tyvitumakkeiden kalkkeumasairauksia selviteltäessä (Saleem ym. 2013). Magneettikuvausta voidaan käyttää degeneratiivisten tautien erotusdiagnostiikassa tarkastellessa, mihin aivojen osiin atrofia painottuu (Politis, 2014). MRI on hyödyllinen esimerkiksi etsiessä PSP:n tunnusomaisia merkkejä atrofiasta keskiaivojen alueella, ylimmässä pikkuaivovarressa, sekä frontaali ja parietaali korteksilla (Saleem ym. 2013).

SPECT-kuvaukseen voidaan liittää radioligandi, jonka avulla voidaan tutkia metabolisia ja neurokemiallisia muutoksia aivoissa (Politis, 2014). Dopaminergistä aktiviteettia voidaan tutkia dopamiinitransportteriin (DAT) sitoutuvan ligandin avulla käyttäen esimerkiksi ¹²³I-beeta-CIT:a eli 2-beeta-karboksimetoksi-3beeta-(4-jodofenyyli) notropaania. ¹²³I-beeta-CIT-SPECT kuvantamisesta puhutaan tässä tutkielmassa myöhemmin käyttäen pelkkää lyhennettä beeta-CIT. Erotusdiagnostiikassa normaali DAT-taso viittaa ei-degeneratiiviseen tilaan, kuten terveisiin aivoihin, essentiaaliseen vapinaan tai lääkeaineparkinsonismiin, kun taas laskeneet DAT-tasot viittaavat degeneratiiviseen tilaan kuten PSP:hen (Politis, 2014). DAT-SPECT kuvauksella on hyvä erotusdiagnostinen arvo degeneratiivisten ja ei-degeneratiivisten tilojen välillä

sensitiivisyyden ollessa 87-98% ja spesifisyyden 80-100% (Politis, 2014). SPECT-kuvauksessa nähtävä dopamiinihäiriöt painottuvat Parkinsonin taudissa putamenin alueelle, kun taas epätyypillisissä parkinsonismeissa löydöksiä on putamenin lisäksi nucleus caudatuksen alueella; täten SPECT-kuvaus toimii erotusdiagnostisena apuvälineenä myös näiden tautitilojen välillä (Liimatainen ym. 2005). Dopaminergistä SPECT-kuvausta voidaan käyttää myös apuvälineenä sairauden etenemisen seurannassa sekä sairauden vaiheen arviointiin, mutta siitä ei kuitenkaan ole apua degeneratiivisten sairauksien keskinäiseen erotusdiagnostiikkaan (Politis, 2014).

2.4.2 Muut tutkimukset

Laboratoriotutkimuksia, kuten verenkuvaa, veriviljelyitä ja likvortutkimuksia voidaan käyttää diagnostiikan apuvälineinä, esimerkkinä pahanlaatuisen neuroleptisyndrooman todennäköisyyden arviointi ja erotusdiagnostiikka. Pahanlaatuisessa neuroleptisyndroomassa verikokeiden tyypillisiin löydöksiin kuuluvat leukosytoosi, trombosytoosi, rbdomyolyysista johtuva noussut lasko sekä merkit dehydraatiosta. Rigiditeetin ja korkean kuumeen aiheuttaman rbdomyolyysin myötä myös seerumin kreatiinikinaasi, maksa-arvot ja laktaattidehydrogenaasi ovat koholla. Kreatiinikinaasin pitoisuutta voidaan käyttää pahanlaatuisen neuroleptisyndrooman osoittajana (nouseeko CK yli 1 000 IU/L) sekä tilan vakavuuden arvioinnissa. Rbdomyolyysin edetessä lihassolujen nekroosiin nähdään myös myoglobiinin nousua, hyperkalemiaa, hyperfosfatemiaa, hyperkalsemiaa ja hyperurikemiaa. Tyypilliset laboratoriolöydökset voivat vahvistaa hoitavan lääkärin käsitystä diagnoosin todennäköisyydestä, mutta diagnoosin täytyy kuitenkin perustua ensisijaisesti kliiniseen kuvaan. Bakteeriviljelytutkimukset verestä, virtsasta ja likvorista tulisi tehdä erotusdiagnostisessa mielessä muiden korkeaa kuumetta aiheuttavien tilojen, kuten meningiitin poissulkuun (Oruch ym. 2017). Likvortutkimuksen päivystyksellisiä aiheita ovat esimerkiksi infektio- ja subaraknoidaalivuotoepäilyt. Ei-päivystyksellisiin indikaatioihin kuuluu esimerkiksi MS-taudin epäily.

Sukuanamneesi on tärkeä osa kliinistä diagnoosia, koska sporadisessa Parkinsonin taudissakin taustalla on usein geneettisiä riskitekijöitä. Geenitestejä suositellaan Parkinsonin taudin diagnostiikassa tällä hetkellä vain erikoistilanteissa, kuten varhain alkaneessa tautimuodossa, vahvan positiivisen sukuanamneesin omaavilla henkilöillä, sekä tietyillä riskipopulaatioilla. Geenitestien suhteen hoitavan lääkärin on syytä pitää

mielessä, että positiivinen löydös on merkki geneettisestä alttiudesta, eikä aina johda itse sairauden manifestoitumiseen. (Kalinderi ym. 2016)

Neurofysiologisiin tutkimuksiin kuuluu aivosähkökäyrä (EEG), elektroneuromyografia jossa selvitetään perifeerisen motorisen yksikön toimintaa ja herätepotentiaalitutkimukset joita voidaan käyttää herätessä epäily demyelinoivasta sairaudesta. EEG:tä voidaan joutua käyttämään akuuteissa tilanteissa potilaan tajuttomuuden selvittelyyn. ENMG-tutkimuksia voidaan käyttää erotusdiagnostisessa mielessä, jos mietitään lihassairauksien mahdollisuuksia. Neuropsykiatrinen tutkimus auttaa arvioimaan potilaan kognitiivista pärjäämistä. Sitä voidaan käyttää apuna erotusdiagnostisessa mielessä esimerkiksi Lewyn-kappale tautia epäiltäessä (Lääkärin käsikirja, 2018).

3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMA

Harvinaissairauksien kansalliset osaamiskeskukset ovat aloittaneet toimintansa Suomessa. Toimintamallien kehittämistä ja harvinaissairauksien hoidon tilan arviointia varten tarvitaan tietoa näiden sairauksien esiintyvyydestä sairaanhoitopiirin alueella sekä mahdollisista diagnostisista ongelmista, joita näiden sairauksien hoitoon tällä hetkellä liittyy. Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää mitä harvinaiseksi luokiteltavia neurologisia sairauksia Oulun yliopistollisessa sairaalassa neurologian poliklinikalla tavataan ja tarkastella tarkemmin ekstrapyramidaalisten sairauksien diagnostiikkaa sekä diagnostista viivettä.

4. TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT

Neurologian poliklinikan yhden vuoden (2010) käyntiaineistosta tunnistettiin ne diagnoosit, jotka esiintyivät enintään 12 kertaa. Diagnoosien joukosta valittiin tarkempaan tarkasteluun sekundaariset parkinsonismit ja muut tyvitumakkeiden rappeumasairaudet, joista aineisto kerättiin vuosien 2010-2014 neurologian poliklinikan käyntiaineistosta. Kertyvästä aineistosta suljettiin pois diagnoosit, jotka eivät ole neurologisia. Valittujen diagnoosien saaneiden potilaiden sairauskertomuksista selvitettiin potilaiden diagnostiikan ja hoidon historia.

Tutkimukselle haettiin sairaanhoidollisen yksikön tutkimuslupa tulosalueen johtajalta, rekisteritutkimuksen lupa johtajaylilääkäriltä, sekä tehtiin tieteellisen tutkimuksen rekisteriseloste tietosuojavaltuutetulle.

5. TULOKSET

5.1 Koko aineisto

Oulun yliopistollisen sairaalan neurologian poliklinikan vuoden 2010 käyntiaineisto ryhmiteltiin diagnoosiluokkiin ja laskettiin luokkien esiintymisfrekvenssit (Taulukko 1). Kaikkiaan käyntejä oli yhteensä 23 526, joista ekstrapyramidaalisiin sairauksien ryhmässä sekundaariseen parkinsonismiin, muihin tyvitumakkeiden rappeumasairauksiin ja muihin ekstrapyramidaalisiin häiriöihin liittyen oli enintään 12 käyntiä vuodessa.

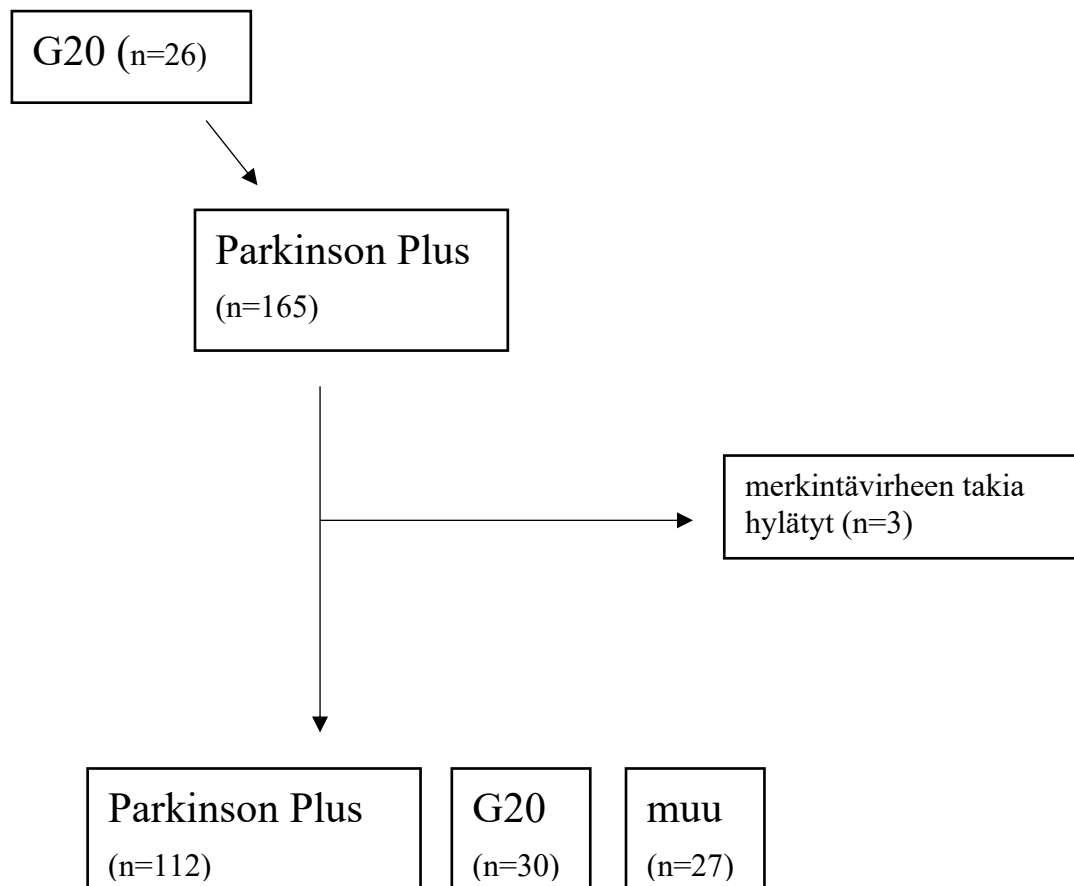
Taulukko 1. Oulun yliopistollisen sairaalan neurologian poliklinikan vuoden 2010 käyntiaineistossa esiintyneet diagnoosiluokat ja niiden esiintymisfrekvenssi.

Pääluokka	Frekvenssi (N)	Alaluokka	Frekvenssi (N)
Keskushermoston tulehdussairaudet	57		
Primaariset keskushermostoon kohdistuvat systeemiset surkastumissairaudet	49		
		Sekundaarinen parkinsonismi	8
		Muut tyvitumakkeiden rappeutumissairaudet	11
Ekstrapyramidaaliset häiriöt ja liikehäiriöt	54	Lihaskänteyshäiriö (lihasdystonia)	28
		Muut ekstrapyramidaaliset häiriöt ja liikehäiriöt	7
Muut hermoston rappeutumissairaudet	27		
Keskushermoston demyelinoivat sairaudet	42		
Ajoittaiset kohtauksittaiset häiriöt	108		
Hermojen, hermojuurten ja hermopunosten sairaudet	98		
Hermo-lihasliitosten ja lihasten sairaudet	119		
CP-oireyhtymä ja muut halvausoireyhtymät	87		
Muut hermostosairaudet	89		

Sekundaariset parkinsonismit ja muut tyvitumakkeiden rappeumasairaudet

Vuosien 2010-2014 aikana neurologian poliklinikan käyntitiedoista löytyi 165 potilasta, joille oli asetettu sekundaarisen parkinsonismin tai muun tyvitumakkeiden rappeumasairauden diagnoosi. Kolme tapausta jätettiin pois aineistosta virheellisen diagnoosimerkinnän takia. Seuranta-aikana 162 tapauksesta 112:lle jäi Parkinson Plus-diagnoosi (Kuvaaja 1.) Eniten vaihtuvuutta oli määrittämättömän sekundaarisen parkinsonismin diagnoosiryhmässä, jossa alkuperäisestä 68 potilaasta 27 diagnoosi vaihtui Parkinsonin taudiksi ja 11 joksikin muuksi kuin Parkinson Plus-diagnoosiksi. Idiopaattiseksi Parkinsonin taudiksi vaihtui myös yksi lääkeaineparkinsonismina ja kaksi

tyvitumakkeiden rappeumasairautena pidettyä tapausta. Idiopaattisen Parkinsonin taudin diagnoosin varmisti näissä varhaisissa tai epäselvissä tapauksissa usein funktionaalinen kuvantaminen. Seurannassa Parkinsonin taudiksi muuttui 30 tapausta ja 27 tapausta sai jonkin seuraavista diagnooseista: essentiaalinen vapina, määrittämätön ekstrapyramidaalinen sairaus ja/tai liikehäiriö, määrittämätön vapina, aineenvaihdunnan häiriö, kävelyn ja liikkumisen häiriö, normotensiivinen hydrokefalus, rauhoittavien lääkkeiden ja unilääkkeiden käytön aiheuttama akuutti päihtymystila, muu Alzheimerin tauti tai muu hermoston rappeumasairaus. Osa diagnooseista vaihtui tarkasteltujen diagnoosiryhmien välillä toiseen.

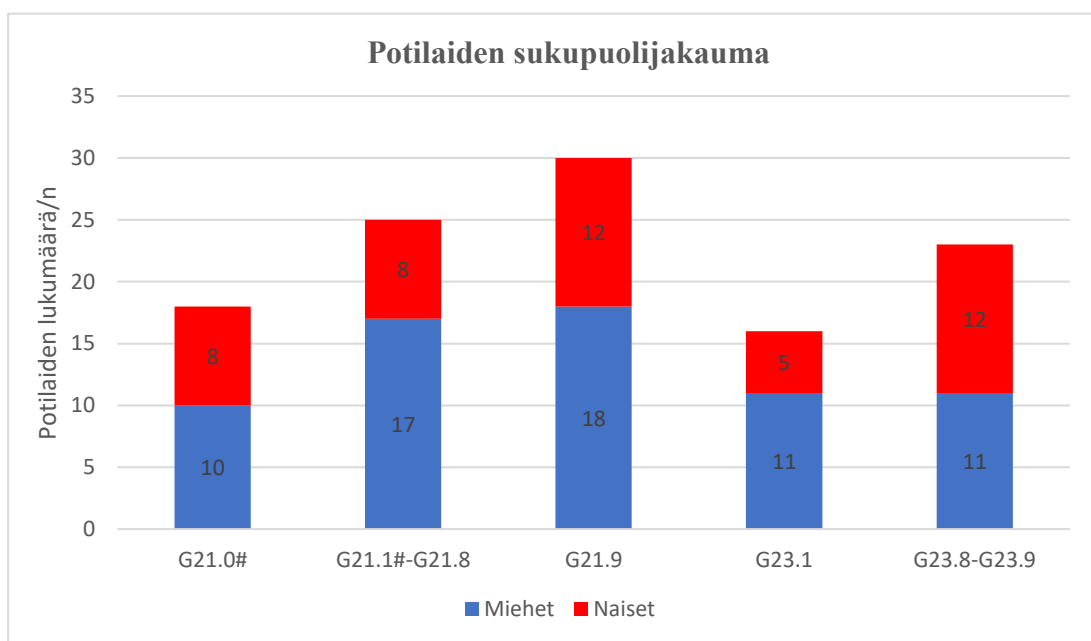


Kuvaaja 1. Seurannassa tapahtuneet diagnoosimuutokset potilailla, joilla sekundaarisen parkinsonismin tai muun tyvitumakkeiden rappeumasairauden diagnoosi.

Jäljelle jäävien 112 diagnoosin joukosta 18 oli pahanlaatuisia neuroleptisyndroomia, 25 sekundaarisia parkinsonismeja, 30 määrittämätöntä sekundaarista parkinsonismia, 16 etenevää supranukleaarista silmälihashalvausta (PSP) ja 23 muita tai määrittämättömiä

tyvitumakkeiden rappeutumissairauksia. Sekundaarisista parkinsonismeista suurin osa oli lääkeaineen laukaisemia (katso Tauluko 4).

Käsitellyssä aineistossa enemmistö potilaista oli miehiä (Kuvaaja 2). Sukupuolijakauma oli suhteellisen tasainen pahanlaatuisessa neuroleptioireyhtymässä sekä muissa/määrittämättömissä tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa. Miehet olivat selvimmin edustettuina etenevässä supranukleaarissa katsepareesissa.



Kuvaaja 2. Pylväsdiagrammissa esitettyä kunkin diagnoosiryhmän potilasmäärä sekä sukupuolijakauma. Pylväissä olevat numerot ovat potilasmääriä.

Diagnostisen viiveen määrittämistä varten tarkasteltiin potilaiden ikää oireiden alkaessa, aikaa oireiden alkamisesta ensimmäiseen poliklinikkakäyntiin sekä aikaa ensimmäisestä käynnistä lopulliseen diagnoosiin. Keskimääräinen ikä oireiden alkaessa vaihteli 62 ja 71 ikävuoden välillä (Taulukko 2). Aika oireiden alkamisesta ensimmäiseen poliklinikkakäyntiin oli lyhyin sekundaarisissa parkinsonismeissa ja pisin muissa/määrittämättömissä tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa. Pahanlaatuisissa neuroleptisyndroomissa viivettä hoitoon hakeutumisessa ei ollut, mikä kuvastaa oireyhtymän päivystyksellistä luonnetta.

Eniten kuolleita seurantavälillä oli PSP-diagnoosin saaneissa, joista yli puolet oli menehtynyt vuoteen 2016 mennessä. PSP-ryhmässä kuolleisuutta kuvaamaan tehtiin eloonjäämisanalyysia varten Kaplan-Meier estimaatti (Kuvaaja 4): kuvaajasta voidaan

todeta kuolleisuuden olevan merkittävin, kun oireiden alkamisesta on kulunut viisi-kuusi vuotta ja yhdeksän vuotta. Kuolleisuus oli vähäisintä pahanlaatuisessa neuroleptisyndroomassa.

Positiivisen sukuanamneesin omaaviin laskettiin myös ne potilaat, jotka raportoivat suvussaan liikehäiriösairaudesta myös kaukaisemman kuin ensimmäisen asteen sukulaisen kohdalla. Vahvin sukutausta oli tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa. Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän potilaista kellään ei ollut positiivista sukuanamneesia, mutta tämän voi katsoa johtuvan myös siitä, ettei potilaalta akuuttitilanteessa ole kysytty tai saatu vastausta sukuanamneesiin.

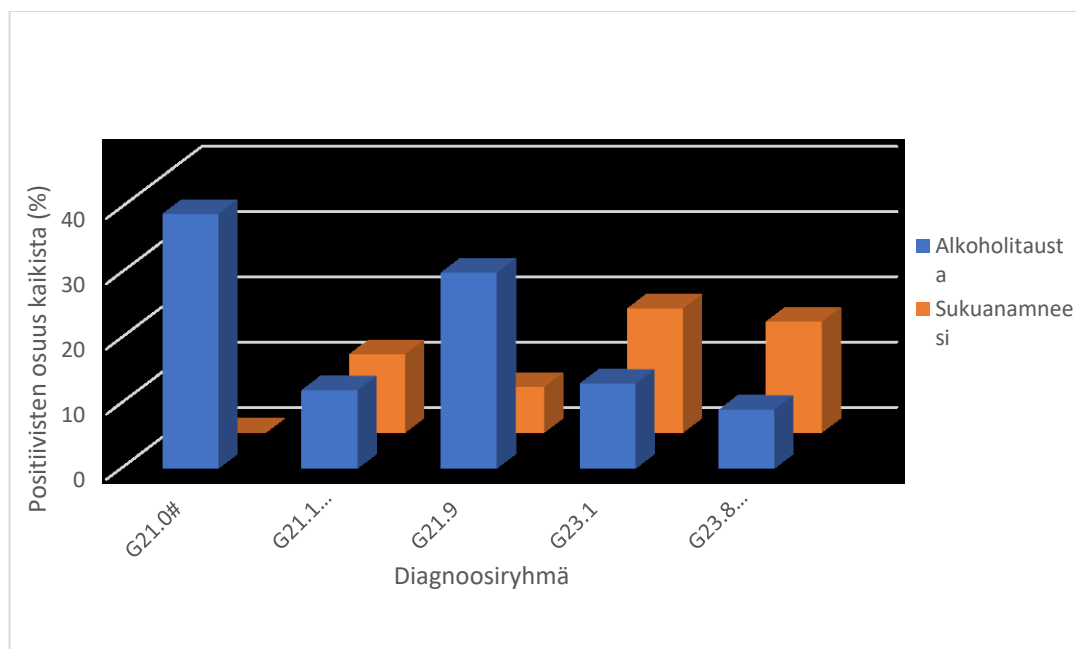
Alkoholianamneesi luokiteltiin positiiviseksi, jos potilas itse oli raportoinut runsaasta alkoholinkäytöstä. Alkoholitausta oli merkittävin pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää sairastavien keskuudessa sekä määrittämättömän sekundaarisen parkinsonismin diagnoosiryhmässä (Taulukko 2, Kuvaaja 3). Runsasta alkoholinkäyttöä oli myös noin joka kymmenennellä potilaalla muissakin sairausryhmissä. Kohtuukäyttöä ei ole laskettu mukaan tuloksiin. Kohtuukäytöksi katsottiin tässä tutkielmassa sellainen alkoholinkäyttö, joka oli raportoitu satunnaiseksi eli yksi-kaksi alkoholiannosta kerran, kaksi kuussa tai harvemmin.

Väldiagnooseiksi laskettiin neurologin (tai pahanlaatuisessa neuroleptisyndroomassa sisätautilääkärin) asettama diagnoosi erikoissairaanhoidossa ennen varsinaiseen diagnoosiin pääsemistä. Väldiagnoosien keskiarvo ei noussut missään ryhmässä yli yhden. Molemmissa tyvitumakkeiden rappeumasairauksien ryhmissä potilaille oli asetettu keskimäärin yksi väldiagnoosi. Kaksi tai enemmän väldiagnooseja oli neljällä (25%) PSP-potilaalla ja viidellä (22%) muuta tai määrittämätöntä tyvitumakkeiden rappeumasairautta sairastavista.

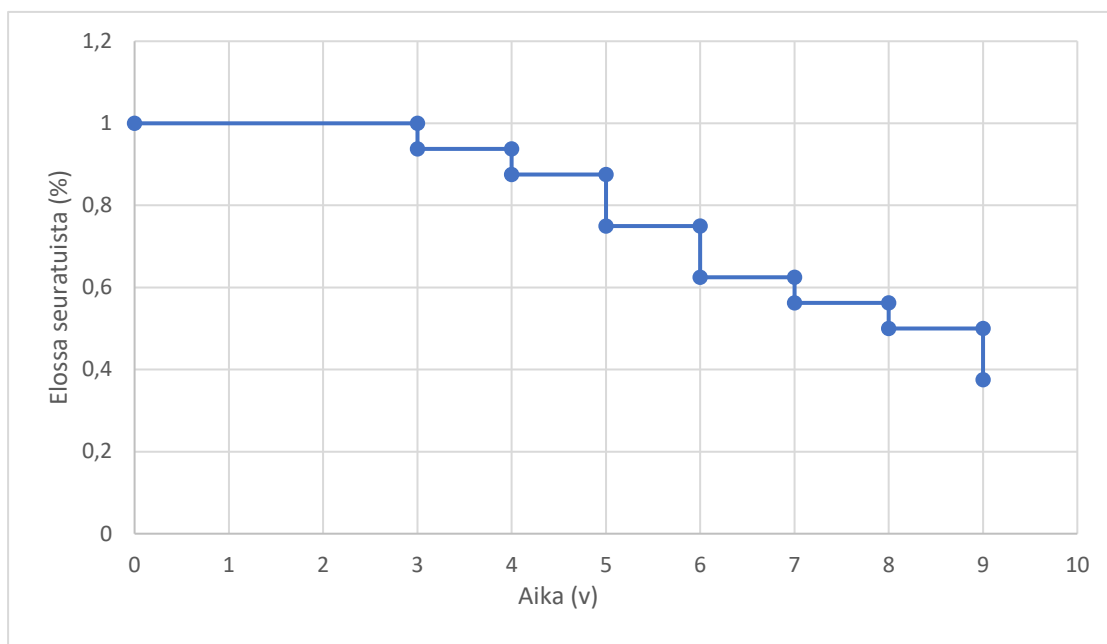
Hoitaneiksi lääkäreiksi laskettiin ne, jotka olivat potilaan kanssa ensimmäisessä hoitokontaktissa erikoissairaanhoidon tasolla ja lääkärit, jotka olivat osallistuneet lopullisen diagnoosiin pääsyssä. Opetuspolilta laskettiin hoitavaksi lääkäriksi vain erikoislääkäri. Erikoistuvan lääkärin konsultoimat erikoislääkärit laskettiin mukaan hoitaviksi lääkäreiksi. Hoitaneita lääkäreiden määrä oli merkittävin tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa.

Taulukko 2. Aineiston demografiaa esitettyinä diagnoosiryhmiin jaettuna.

	G21.0#	G21.1#- G21.8	G21.9	G23.1	G23.8- G23.9
Potilaat N	18	25	30	16	23
Miehet N	10	17	18	11	11
Naiset N	8	8	12	5	12
Kuolleisuus N (%)	2 (11)	6 (24)	11(37)	10 (63)	8 (35)
Sukuanamneesi N (%)	0 (0)	3 (12)	2 (7)	3 (19)	4 (17)
Alkoholitausta N (%)	7 (39)	3 (12)	9 (30)	2 (13)	2 (9)
Ikä oireiden alkaessa (v)	62	63	71	67	64
Aika oireiden alkamisesta 1. käyntiin (v)	0	1	1	2	3
Aika 1. käynnistä diagnoosiin (v)	0	2	1	2	2
Kokonaisviive (v)	0	3	2	4	5
Väli diagnoosit (N)	0	0	0	1	1
Hoitaneet lääkärit (N)	2	2	2	4	3



Kuvaaja 3. Positiivisen alkoholitaustan ja sukuanamneesien omaavien osuus prosenttiyksikköinä kussakin diagnoosiryhmässä.



Kuvaaja 4. Kaplan-Meierin eloonjäämisestimaatti PSP-diagnoosin (G23.1) saaneille. Nolla-hetkeksi on valittu oireiden alkamisajankohta.

Neuroleptien käyttöä aineistossa tarkasteltiin pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän lisäksi muissakin diagnoosiryhmissä silloin, kun diagnoosin asettanut lääkäri oli maininnut lääkkeen käytön tilan aiheuttajaksi tai epäillyt vahvasti tilan aiheutuvan kyseisen lääkkeen käytöstä. Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän diagnoosiryhmässä mahdolliset erilliset sairaalaan johtaneet kerrat käsiteltiin lääkkeiden osalta erillisinä tapauksina, jos tilan oli laukaissut eri lääke tai lääkeyhdistelmä eri kerroilla. Lääkkeiden käyttö oli osoitettavissa kaikissa pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää sairastaneilla (Taulukko 3). Yhtä poikkeusta lukuun ottamatta myös kaikissa sekundaarisen parkinsonismeissa (G21.1#-G21.8) oli jonkin lääkkeen käyttö taustalla. Määrittämätöntä sekundaarista parkinsonismia sairastavista kolmasosassa tapauksista epäiltiin jonkin lääkkeen aiheuttavan tilan. Eniten raportoitui uuden polven neuroleptien käyttöä.

Myös lääkkeiden käyttöaikaa tarkasteltiin, mutta tarkkaa tietoa lääkkeen aloittamisajankohdasta oli vaikea saada. Pahanlaatuisessa neuroleptioireyhtymässä neuroleptin käyttö oli kestänyt yleensä alle vuoden tai käyttöaikaa ei voitu määrittää. Tilan laukaisi useimmiten annoksen nosto tai lääkkeen väärinkäyttö. Myös muissa tarkastelluissa diagnoosiryhmissä lääkkeiden käyttöaika oli yleensä alle vuoden silloin, kun se oli määritettävissä.

Taulukko 3. Oirekuvan kehittymiseen osallistuneet lääkkeet jaoteltuna karkeasti farmakologiansa perusteella klassisiin ja uudenpolven neurolepteihin sekä muihin kuin neurolepti-ryhmän lääkkeisiin ja raportoitu käyttöaika.

Diagnoosi		G21.0#	G21.1#-G21.8	G21.9
Neurolepti	klassiset	3	5	4
	uudenpolven	12	13	4
	muu lääke	2	2	2
	yhdistelmä	4	4	1
Käyttöaika	na	16	11	4
	alle 1 vuosi	4	6	4
	1-5 vuotta	0	3	0
	5-10 vuotta	0	4	3
	yli 10 vuotta	0	1	1
yhteensä (N/N*)		18/18	24/25	11/30

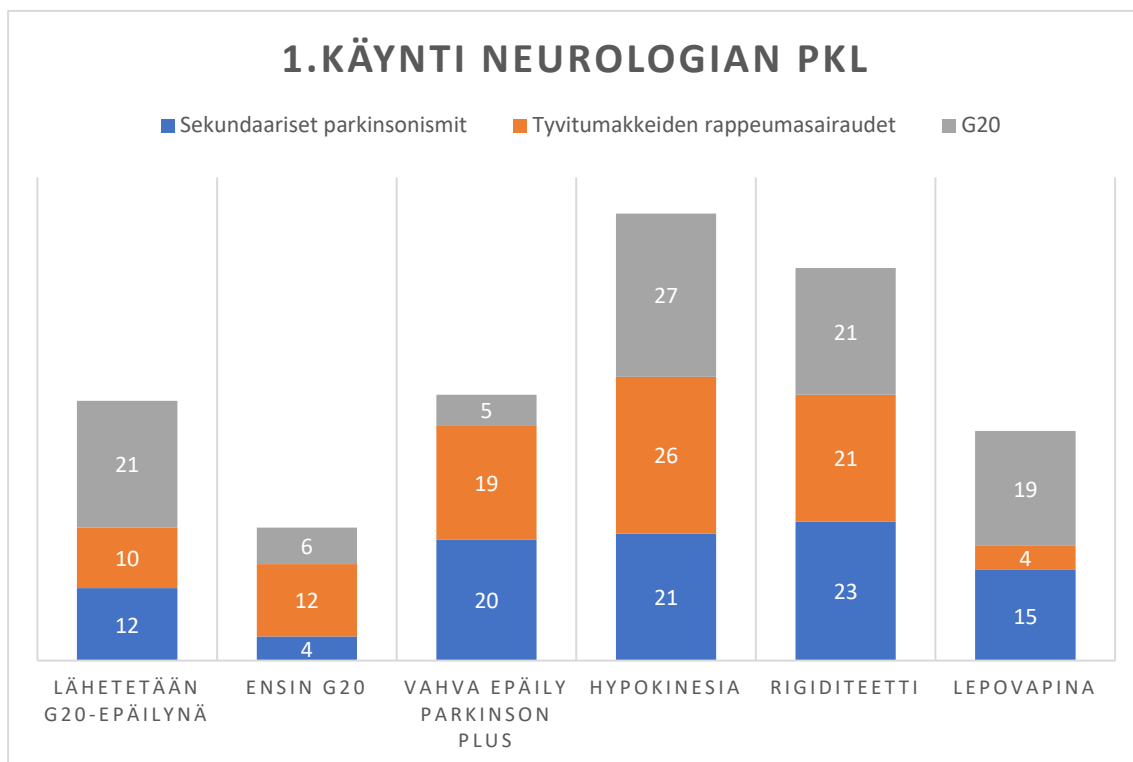
*Lääkkeiden osuus kaikista tapauksista.

Taulukko 4. Aineistossa esiintyneet lääkkeiden vaikuttavat aineet jaoteltuna Taulukossa 3 esitetyn karkean farmakologisen jaon mukaan.

Käytetty lääkeaine		vaikuttava aine
Neurolepti	klassinen	haloperidoli perfenatsiini levomepromatsiini tsuklopentiksoli tioridatsiini
	uudenpolven	risperidoni ketiapiini olantsapiini koltsapiini aripipratsoli sertindoli asenapiini
muu lääke	ruuansulatuskanavan toiminnallisten häiriöiden lääkkeet (A03)	metoklopramidi
	Epilepsialääkkeet (N03)	valproiinihappo gabapentiini
	Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet (N06)	venlafaksiini paroksetiini sitalopraami

Parkinsonin taudin klassisten piirteiden – hypokinesian, rigiditeetin ja lepovapinan, esiintymistä potilasaineistossa tarkasteltiin sekundaaristen parkinsonismien sekä tyvitumakesairauksien osalta. Kuvaajassa 5 on esitetty klassisten oireiden esiintymisfrekvenssi ensimmäisellä käynnillä neurologian poliklinikalla. Kuvaajassa on esitetty myös tieto siitä, asetettiinko potilaalle ensimmäisellä käynnillä Parkinsonin taudin diagnoosi, tuliko hän Parkinsonin tauti- epäilyä vastaanotolle ja herättikö

ensikontakti epäilyn Parkinson Plus-tyyppisestä oireyhtymästä. Ensikäynnillä neurologi luokitteli eniten tyvitumakkeiden rappeumasairauksia klassiseksi Parkinsonin taudiksi.



Kuvaaja 5. Tietoja ensimmäiseltä käynniltä neurologian poliklinikalla: kuinka monelle asetettiin ensikäynnillä Parkinsonin taudin diagnoosi, kuinka moni oli perusterveydenhuollosta lähetetty Parkinsonin tauti-epäilynä, kuinka monesta neurologilla heräsi vahva Parkinson Plus-epäily, sekä millä frekvenssillä klassiset oireet (hypokinesia, rigiditeetti ja lepovapina) esiintyivät. Sinisellä esitettynä sekundaariset parkinsonismit, oranssilla tyvitumakkeiden rappeumasairaudet ja harmaalla klassisen Parkinsonin taudin diagnoosin saaneet.

Diagnoosimenetelmien käyttöä mitattiin kyllä-ei tyyppisesti kunkin tutkimusmenetelmän kohdalla – yhdelle potilaalle on mahdollisesti tehty tietty tutkimus toistuvasti seurantavälin aikana. Tehtyjen tutkimusten osuus aineiston potilaiden keskuudessa on kuvattu prosenttiyksikköinä alla olevassa taulukossa (Taulukko 5). Diagnoosimenetelmistä käytetyimpiä olivat kuvantamistutkimukset. Tietokonetomografioita tehtiin eniten, etenkin pahanlaatuisessa neuroleptisyndroomassa, jossa 94% potilaista kuvattiin. Magneettikuvausta edellä mainitussa ryhmässä käytettiin vähiten (17%), mikä heijastaa pahanlaatuisen neuroleptisyndrooman diagnostiikan päivitysluontoisuutta. Magneettikuvaus oli käytetyin diagnoosimenetelmä PSP:ssä sekä muissa/määrittämättömissä tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa. Näissä diagnoosiryhmissä myös funktionaalista kuvantamista käytettiin eniten. Sekundaarisissa

ja etenkin määrittämättömissä sekundaarisissa parkinsonismeissa tietokonetomografiaa käytettiin enemmän kuin magneettikuvausta.

Likvortutkimuksia tehtiin puolelle pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää sairastavista, sekä noin joka kymmenennelle tyvitumakkeiden rappeumasairauksista. Sekundaarisissa parkinsonismeissa sitä likvortutkimuksia ei juurikaan käytetty. Keruloplasmiini/kuparin, asetyylikoliinireseptorivasta-aineiden määrityksiä sekä geenitestejä tehtiin vain muutamalle prosentille potilaista.

Neurofysiologisia tutkimuksia oli käytetty eniten tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa sekä myös päivystyksellisesti pahanlaatuisessa neuroleptisyndroomassa. Neuropsykologista tutkimusta oli käytetty noin kolmasosassa tapauksista kaikissa muissa ryhmissä paitsi pahanlaatuisessa neuroleptisyndroomassa.

Taulukko 5. Diagnoosimenetelmät ja niiden käyttö kussakin tautiryhmässä.

Diagnoosimenetelmä	Tehdyt tutkimukset (%)				
	G21.0#	G21.1#- G21.8	G21.9	G23.1	G23.8- G23.9
MRI	17	40	30	75	78
TT	94	48	63	63	49
beta-CIT	0	20	20	38	52
keruloplasmiini/kupari	0	4	0	0	4
asetyylikoliinireseptorivasta- aineet	0	4	3	6	0
geenitestit	0	0	3	0	8
likvor	50	4	3	13	13
neurofysiologinen	33	8	23	38	57
neuropsykologinen	0	36	37	25	39

6. POHDINTA

6.1 Pohdinta

Tässä aineistossa miehet olivat useammin edustettuina eri tautiryhmissä kuin naiset. Potilaat olivat pääosin iäkkäitä, 60-70- vuotiaita, eli Parkinson plus -oireyhtymä näyttää tässä potilasaineiston varjossa puhkeavan suurin piirtein samassa iässä kuin klassinen Parkinsonin tauti – vaikka kirjallisuudessa Parkinson plus -oireyhtymien erotusdiagnostisena vihjeenä yleisesti pidetään varhaisempaa alkamisikää. Tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa diagnostinen viive oli pisin ja väli diagnoosien määrä suurin. Väli diagnoosien määrä korreloi myös hoitaneiden lääkärin määrään.

Kuolleisuus oli merkittävin progressiivista supranukleaarista pareesia sairastavilla, mikä on linjassa kirjallisuuden kanssa. Alkoholianamneesi korostui etenkin sekundaarisissa parkinsonismeissa. Tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa sukuanamneesi näyttäytyi jonkin verran alkoholianamneesia merkittävämpänä taustatekijänä. Tilaa selittävää lääkkeiden käyttöä tutkittiin sekundaaristen parkinsonismien kohdalla. Uudenpolven neuroleptien korostuminen aineistossa johtuu luultavasti niiden lisääntyneestä käytöstä, klassisten neuroleptien väistyttyä. Lääkkeiden käyttöajasta ei juurikaan löytynyt tietoa. Rigiditeetin korostuminen sekundaarisissa parkinsonismien oirekuvissa mahdollisesti selittyy tässä aineistossa neuroleptianamneesilla.

Klassisen Parkinsonin taudin kliinisen kuvaan kuuluvat hypokinesia, rigiditeetti ja lepovapina, joiden tulisi ilmetä myös ajallisesti edellä mainitussa järjestyksessä. Kirjallisuuden mukaan lepovapinaa ei välttämättä esiinny kolmanneksella potilaista. Parkinson Plus-oireyhtymissä oireiden ajatellaan alkavan varhaisemmassa iässä, oireiden kehittyvän nopeammin ja oirekuvaan kuuluu epätyypillistä oireita kuten silmänilhashalvaus, muistiongelmät tai varhaisessa vaiheessa ilmenevä kaatuilu.

Tarkastellussa aineistossa klassisen Parkinsonin taudin diagnoosin saaneiden joukossa hypokinesiaa esiintyi hieman enemmän kuin rigiditeettiä ja lepovapinaa. Rigiditeettiä esiintyi sekundaarisissa parkinsonismissa taas hieman useammin kuin hypokinesiaa ja valtaosalla esiintyi myös lepovapinaa. Rigiditeetin korostuminen voi johtua neurolepteistä (sekä muista käytetyistä lääkeaineista), jotka olivat suuressa osassa tapauksista ainakin epäiltynä tilan aiheuttajana. Lepovapinan esiintymisen yleisyys voi selittyä sillä, että vapina koetaan hankalana oireena, jonka vuoksi hakeudutaan hoitokontaktiin. Tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa lepovapinaa oli vähemmistöllä. Näyttääkin siltä, että sekundaariset parkinsonismit ovat plus-oireyhtymistä kliiniseltä kavaltaan eniten klassisen taudin kaltaiset. Lääkärin käsikirjan Parkinsonin tauti-artikkelissa erotusdiagnostisena vihjeenä Parkinson plus -oireyhtymiin sanotaan viittaavan ”symmetrinen bilateraalinen oireilu ilman vapinaa” (Lääkärin käsikirja, 2018). Tarkastelemieni potilastapausten perusteella tulen tähän samaan johtopäätökseen. Tässä aineistossa potilaiden keski-ikä oireiden alkaessa on varsin korkea, vaikka kirjallisuudessa varhaista sairastumisikää on pidetty yhtenä erottavana tekijänä.

Potilaan oirekuvasta saatava käsitys potilasasiakirjojen perusteella oli välillä tulkinnanvaraista ja merkinnät olivat puutteellisia. Tämän takia viisi tapausta täytyi hylätä

tarkastelusta kokonaan, koska potilasta ei oltu joko pystytty tutkimaan, tutkittu kunnolla tai statuksen kirjaaminen oli jäänyt puutteelliseksi. Merkintöjen tulkinnanvaraisuutta voidaan pitää tältä osin yhtenä tutkielman virhelähteenä. Herää myös kysymys, välittykö potilaan oirekuvan kehityksestä oikea kuva hoitavien lääkärien välille, jos kirjaus on puutteellista tai epäselkeää. Lääkäriin kokemus ei heijastunut suoraan kirjauksen laadussa.

Ensikäynnillä alle puolessa tapauksista neurologilla heräsi vahva epäily Parkinson plus -oireyhtymästä. Neurologi tunnisti paremmin Parkinson plus -oireyhtymäksi sekundaarisen parkinsonismin kuin tyvitumakkeiden rappeumasairauden. Tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa diagnoosiviive venyi myös pisimmäksi. Tästä voidaan päätellä, että harvinaisten ekstrapyramidaalisairauksien, etenkin tyvitumakkeiden rappeumasairauksien, diagnostiikka on myös neurologille haastavaa. Osalle potilaista asetettiin ensimmäisellä käynnillä klassisen Parkinsonin taudin diagnoosi. Tämän taustalla ei välttämättä ole kliiniselle silmälle vieras oirekuva, vaan lääkekorvattavuuden ongelmat levodopa-hoitokokeilua varten. B-lausuntoa varten tehdyt diagnoosit saattavat siis hieman vääristää saatuja tuloksia. Lähettävä lääkäri ei valtaosassa tapauksista ollut neurologi. Parkinsonin taudin epäilynä poliklinikalle tulleissa sekundaaristen parkinsonismien ja tyvitumakkeiden rappeumasairauksien jakaumassa ei ollut eroa. Kliiniseltä kuvaltaan Parkinson plus -oireyhtymät näyttäytyvät yleislääkäreille yhtä vieraina.

Väldiagnoosien lukumäärä ei missään potilasryhmässä noussut huomattavan suureksi. Hoitaneiden lääkäreiden lukumäärä sen sijaan näytti korreloivan diagnoosiviiveen kanssa. Rikkoutumaton potilaskontakti parantaa kliinisessä seurannassa Parkinsonin taudin diagnoosin osuvuutta myös kirjallisuuden valossa (Ebadi ym. 2005). Neurologisen diagnostiikan nojautuessa pitkälti klinisiin havaintoihin, täytyy jokaisen lääkärin aloittaa uuden potilaan kanssa ”alusta” – kaikki mitä vastaanotolla voi havainnoida ei välttämättä välity papereiden kautta. Aiemmin pohdinnassa mainitut kirjaamiseen liittyvät puutteet voivat myös olla osatekijänä havaitussa diagnoosin viivästymisessä.

Viive oireiden alusta ensimmäiseen käyntiin muodostuu potilaan oman oirehdintansa tiedostamisesta sekä hoitoon hakeutumisesta, että perusterveydenhuollon tasolla hoitokontaktiin pääsemisessä tapahtuvasta viiveestä, erikoissairaanhoidon arvion tarpeen tunnistamisesta ja erikoissairaanhoidon hoitokontaktiin pääsyn viiveestä. Suomalaisessa väestössä etenkin miesten hakeutuminen hoitokontaktiin on verkkaista: oirehdinnan

havaitseminen ja hoidon tarpeen hyväksyminen sekä kynnys hoitokontaktiin hakeutumiselle on usein merkittävä. Myös virheelliset käsitykset oirehinnan taustoista vaikuttavat – potilas voi ajatella oireiden kuuluvan normaaliin ikääntymiseen.

Koska ilmoitettu oireiden alkamisajankohta perustuu potilaan tai hänen saattajansa kertomaan, liittyy tähän tietoon merkittäviä virhelähteitä. Potilaan tai saattajan antama arvio pohjautuu muistinvaraiseen tietoon, joka voi puuttua tai olla vääristynyt. Ensioireiden tunnistaminen riippuu paljolti haastattelevan lääkärin kysymyksenasettelusta. Lääkärin täytyy osata kysyä tyypillisiä ensioireita, mutta liian johdattelevat kysymykset voivat vanhuksen kohdalla johtaa helposti muistiharhaan. Oikeiden kysymyksien lisäksi potilaan tai hänen saattajansa olisi kyettävä palauttamaan mieleen oireilun alun ajankohta. Sairauksiin liittyvä liitännäisoireilu jää todennäköisesti usein huomiotta, koska oireet eivät ole yleensä tietylle oireyhtymälle spesifisiä.

Perusterveydenhuollon tasolla potilaan eteenpäin lähettämiseen vaikuttaa hoitavan lääkärin kliininen kokemus, tietämys neurologisista sairauksista ja näiden oirekuvista sekä henkilökohtainen kynnys konsultoida erikoissairaanhoidoa. Pahanlaatuisen neuroleptisyndrooman äkillinen ja raju oirekuva eivät varmastikaan aiheuta tällä tasolla merkittäviä viiveitä.

Viive ensimmäisestä käynnistä lopulliseen diagnoosiin syntyy erikoissairaanhoidossa. Pahanlaatuista neuroleptisyndroomaa lukuun ottamatta lopulliseen diagnoosiin pääsy vaatii usein oirekuvan kehittymisen seurantaa, eikä voida olettaa diagnoosin viiveettömän asettamisen olevan mahdollista: tämänhetkinen diagnostinen kriteeristö nojaa vahvasti taudin edenneessä vaiheessa havaittavaan oirekuvaan (Rizzo ym. 2016). Myös erikoissairaanhoidon tasolla lääkärin kliininen kokemus liikehäiriösairauksien piirissä on osaltaan merkittävä tekijä, mutta alkuvaiheessa olevan sairauden diagnoosin osuvuus on huono myös liikehäiriöspesialisteilla (Rizzo ym. 2016). Tämänkin tutkielman aineistossa 34% diagnooseista muuttui seurantavälin aikana ja 55 prosentissa lopullinen diagnoosi oli klassinen Parkinsonin tauti.

Kokonaisviiveen osalta on tärkeää huomioida PSP-potilaiden korkea kuolleisuus seurantavälillä: 63% menehtyi, joista kaikkiaan noin 10% neljän vuoden (tämän ryhmän kokonaisviive) ja 50% seitsemän vuoden sisällä oireiden oletetusta alkamisajankohdasta. Kirjallisuudessa keskimääräinen elinikä diagnoosin saannista on 6 vuotta. Taudin

etenemistä ei voida pysäyttää, mutta tehokkaalla hoidolla voidaan elinajanodotetta hieman pidentää. Diagnostisen viiveen laskulla on potilaan ennusteen kannalta merkitystä. Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän kuolleisuus oli 11%, mikä vastaa kirjallisuudessa usein esitettyä kymmentä prosenttia: tilan havaitseminen ja hoidon toteutus on onnistunutta.

Diagnoosimenetelmistä kuvantamistutkimukset korostuivat tässä aineistossa. Kaikki aineiston potilaat oli kuvattu ainakin kertaalleen. Tietokonetomografian käyttö pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän osalta kuvaa sekä tilan akuuttia luonnetta, että poissulku-menetelmään nojaavaa diagnostiikkaa (saadaan poissuljettua kaikki välitöntä tai kirurgista hoitoa vaativat tilat). Myös muissa ryhmissä tietokonetomografiaa oli käytetty jonkin verran enemmän kuin magneettikuvausta, mahdollisesti paremman saatavuuden ja vähäisempien vasta-aiheiden (tahdistimet, shuntit) takia. Funktionaalisen kuvantamisen käyttö (beta-CIT) korreloi suoraan diagnoosien saavuttamiseen kuluneeseen kokonaisviiveeseen ja näyttää siis rajoittuvan lähinnä kliinisesti haastaviin tapauksiin.

Sukuanamneesi oli merkittävimmissä roolissa tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa. Pahanlaatuisessa neuroleptioireyhtymään sairastuneiden joukossa ei ollut ainuttakaan positiivista sukuanamneesia, mikä on yllättävää, koska periytyvälle alttiudelle on vahvaa näyttöä (Oruch ym. 2017). Tilan akuutista luonteesta johtuen sukuanamneesia ei luultavasti kysytty, eikä potilaalta ole myöskään helppoa saada luotettavaa vastausta. Sukuanamneesin osalta potilaan raportointi asiasta voi olla virheellistä useista syistä. Muistin varaan pohjautuva tieto, vaillinaisen ymmärtämys sukulaisen sairauden laadusta sekä potilaan omat olettamukset voivat luoda tilastoon harhan. Määrittämättömässä sekundaarisessa parkinsonismissa sukutaustaa oli harvemmin kuin lääkeaineparkinsonismeissa, ja alkoholianamneesi oli sen sijaan korostunut.

Alkoholianamneesissa näkyy perinteinen suomalainen riskikäyttäytyminen – alkoholismi on yksi kansantaudeistamme. Merkittävin alkoholitausta oli pahanlaatuiseen neuroleptioireyhtymään sairastuneilla potilailla sekä määrittämätöntä sekundaarista parkinsonismia sairastavilla. Pahanlaatuisen neuroleptiyhtymän potilailla alkoholiin liittyvän riskikäyttäytymisen lisäksi osalla ilmeni myös lääkeaineiden väärinkäyttöä. Edellä mainitun kaltainen riskikäyttäytyminen vaikutti varmasti osaltaan oireyhtymän kehittymiseen näillä potilailla. Alkoholinkäyttö voi tässä liittyä myös potilaan omaan

yritykseen lääkitä psyykkisiä oireitaan. Alkoholianamneesia tarkastellessa täytyy muistaa, ettei tämän tutkielman aineistosta raportoitu negatiivinen taikka positiivinen anamneesi pohjautu mihinkään objektiiviseen mittariin, kuten AUDIT-kyselyyn, jonka perusteella riskikäyttäytymistä voi luotettavammin arvioida. Potilailla on tapana aliarvioida ja salailla omaa alkoholinkäyttöään. Myös runsaan tai kohtuullisen käytön määrittäminen riippuu täysin potilaan tai tämän omaisen subjektiivisesta suhtautumisesta alkoholinkäyttöön. Häveliäisyssyistä lääkäri ei aina paneudu potilaan alkoholinkäyttöön, jolloin asia jää käsittelemättä. Suullisesti käydyn keskustelun perusteella lääkärin muodostama kuva potilaan alkoholinkäytöstä riippuu toki myös lääkärin subjektiivisesta näkemyksestä. Alkoholinkäytön arvioimatta jättämiselle voi olla myös useita muita syitä. Kaiken kaikkiaan tämän tutkielman perusteella ei voida arvioida, onko alkoholinkäyttö ollut osallisena sairauksien patogeneesiin, onko alkoholia käytetty psyykeen lääkitsemiseen vai liittyykö riskikäyttäytyminen ylipäättään käsiteltyihin ekstrapyramidaalisairauksiin.

Yhteenvedona voidaan todeta harvinaisten ekstrapyramidaalisairauksien tunnistaminen olevan vaikeaa sekä perusterveydenhuollon että erikoissairaanhoidon tasolla. Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä on poikkeus todennäköisesti akuutin kliinisen kuvansa vuoksi. Erityisesti tyvitumakkeiden rappeumasairauksien tunnistaminen on haastavaa neurologeille. Ensikäynnin yhteydessä useampi tyvitumakkeiden rappeumasairautta sairastava näyttäisi saavan klassisen Parkinsonin taudin diagnoosin, vaikka sekundaariset parkinsonismit ovat oirekuvaltaan enemmän klassisen taudin kaltaisia. Etenkin lepovapinan esiintyminen näyttää olevan merkittävin tyvitumakkeiden rappeumasairauksia ja sekundaarisia parkinsonismeja erottava kliininen tekijä. Alkoholianamneesin osuus määrittämättömässä sekundaarisessa parkinsonismissa on silmiinpistävä, kun taas tyvitumakkeiden rappeumasairauksissa perinnölliset tekijät näyttävät olevan sairaanhoitopiirimme alueella merkittävämpiä. Parkinson plus -oireyhtymiin liitettyä oireiden varhaista alkamisikää ei havaittu tässä aineistossa.

7. KIRJALLISUUTTA

Ebadi M, Pfeiffer RF. Parkinson's Disease. 2005. CRC Press. Florida, USA.

Batla A, Tai XY, Schottlaender L, Erro R, Balint B, Bhatia KP. Deconstructing Fahr's disease/syndrome of brain calcification in the era of new genes. Parkinsonism and Related Disorders. 2017;37:1-10

Ferrer I, Martinez A, Blanco R, Dalfo E, Carmona M. Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease. *Journal of Neural Transmission*. 2011;118:821-839

Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2016;134:314–326

Liimatainen S, Haapasalo H, Kähärä V, Paetau A, Honkaniemi J. Epätyypilliset parkinsonismit – haasteellinen tautiryhmä. *Lääketieteellinen aikakausRopper ym*. 2014 Duodecim. 2005;121(16):1757-66

Lopez G, Bayulkem K, Hallett M. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2016;134: 242–249

Lyytinen J ja Kaakkola S. Parkinsonin tauti - paljon muutakin kuin motoriikkaa. *Lääketieteellinen aikakausRopper ym*. 2014 Duodecim. 2008;124:2807-14

Mazzucato M, Visona Dalla Pozza L, Manea S, Minichiello C, Facchin P. A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region's rare diseases registry. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* 2014;9:37

Meles SK, Teune LK, de Jong BM, Dierckx RA, Leenders KL. Metabolic Imaging in Parkinson Disease. *Journal of Nuclear Medicine* 2017;58:23-28

Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(37):10609-10620

Munhoz RP, Filho DB, Teive HAG. Not all drug-induced parkinsonism are the same: the effect of drug class on motor phenotype. *Neurological Sciences*. 2017;38:319-324

Oruch R, Pryme IF, Engelsens BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurological emergency. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017;13:161-175

Poewe W, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2002;9(3):23-30

Politis M. Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10:708-722

Poutanen O, Kiviniemi P. Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä – kiireellistä hoitoa vaativa häiriö. Lääketieteellinen AikakausRopper ym. 2014 Duodecim. 2004;120(2):163-168

Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, Rehmani MAK. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013;8:156

Sommer H. Neuroleptioireyhtymä ja sen hoito. Suomalainen Lääkärilehti. 1993;48:1758-63

Stamelou M, Bhatia KP. Atypical Parkinsonism – new advances. Current Opinion in Neurology. 2016;29:480-485

Euroopan union neuvoston suositus, annettu 8. päivänä kesäkuuta 2009, toimista harvinaisten sairauksien alalla. EUVL C 151, 3.7.2009, s. 7-10.

Komission tiedonanto. Harvinaiset sairaudet: Euroopan haasteet. KOM(2008):679. Brysselissä 11. marraskuuta 2008.

www.orpha.net (Luettu: 10.12.2015)

<https://rarediseases.info.nih.gov/gard/diseases-by-category/17/nervous-system-diseases> (Luettu: 17.12.2015)

Suomen Parkinson-liitto ry. <https://www.parkinson.fi/parkinsonin-tauti> (Luettu 4.3.2017)

ICD-10 Tautiluokitus. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. 2011. <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe201205085423> (Luettu 15.5.2017)

Lääkärin käsikirja. https://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_artikkeli=ykt00911&p_haku=parkinsonin%20tauti (Luettu 19.11.2018)